DIE BEHANDLUNG DES INOPERABLEN BRONCHIAL-KARZINOMS UND ANDERER TUMOREN MIT DER HOCHDOSIERTEN METHOTREXAT-THERAPIE UND LEUCOVORIN RESCUE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

UTE JÄGER

aus Linz / Rhein

BONN 1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546506_0029

DIE BEHANDLUNG DES INOPERABLEN BRONCHIAL-KARZINOMS UND ANDERER TUMOREN MIT DER HOCHDOSIERTEN METHOTREXAT-THERAPIE UND LEUCOVORIN RESCUE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

UTE JÄGER

aus Linz / Rhein

BONN 1980

Angefertigt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. Dengler

2. Gutachter: Prof. Dr. Frommhold

UNIV. LEIDEN BIBL.

Aus der Medizinischen Klinik
der Universitätsklinik Bonn
Direktor: Professor Dr. H.J. Dengler

Druck: Dissertationsdruck M. Wehle, Hauptstr. 240
5305 Witterschlick/Bonn

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Abkürzungsverzeichnis	5
2.	Abbildungsverzeichnis	6
3.	Tabellenverzeichnis	7
4.	Einleitung	9
	4.1 Überblick über die heutige Situation der kurativen und palliativen Tumortherapie	9
	4.2 Grundprinzipien der therapeutischen Forschung	11
5.	Das Bronchialkarzinom	22
	5.1 Epidemiologie	22
	5.2 Ätiologie	22
	5.3 Pathologie und Histologie	23
	5.4 Stadieneinteilung	25
	5.5 Klinik	27
	5.6 Diagnose	27
6.	Die Therapie des Bronchialkarzinoms	28
	6.1 Operabilität und Heilungsaussichten	28
	6.2 Radiotherapie	29
	6.3 Chemotherapie	33
	6.3.1 Allgemeines	33
	6.3.2 Postoperative adjuvante Chemotherapie	34
	6.3.3 Mono- und Polychemotherapie	36
	6.4 Vergleich von Chemotherapie und Radiotherapie	38
7.	Die Methotrexat-Leucovorin-Behandlung	41
	7.1 Entwicklung von Methotrexat	41
	7.2 Wirkungsweise des Methotrexat	42
	7.3 Pharmakologie des Methotrexat	42
	7.4 Das Antidot Leucovorin	43
	7.5 Nebenwirkungen von Methotrexat	43
	7.6 Therapieschemata und klinische Erfahrungen in der Methotrexat-Leucovorin-Behandlung	46
	7.7 Additive Antikoagulantienbehandlung mit Heparin alleine oder in Kombination mit Arwin	48
	7.7.1 Heparin	48
	7.7.2 Arwin	50

Seite

8. Die vorliegende Studie..... 52
8.1 Das Krankengut..... 53
8.2 Tumorarten und deren Stadien der in dieser Studie behandelten Patienten..... 54
8.3 Therapieschemata..... 55
8.4 Untersuchungen vor, während und nach der Behandlung..... 57
8.5 Falldarstellungen..... 61
8.6 Nebenwirkungen in der vorliegenden Studie..... 86
8.7 Therapeutischer Effekt..... 91

9. Diskussion..... 94

10. Zusammenfassung und Schlußbetrachtung..... 98

11. Literaturverzeichnis..... 100

12 Danksagung

13. Lebenslauf

1. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

MTX	-	Methotrexat
HDMTX	-	Hochdosiertes Methotrexat
LCV	-	Leucovorin
et al.	-	et alii
s.c.	-	subcutan
p.o.	-	per os
i.m.	-	intramuskulär
i.v.	-	intravenös
g	-	Gramm
mg	-	Milligramm
mm	-	Millimeter
ml	-	Milliliter
m^2	-	Quadratmeter
KO	-	Körperoberfläche
a.p.	-	anterior posterior
U/l	-	Units pro Liter
NaCl	-	Natriumchlorid
N	-	Stickstoff
IE	-	Internationale Einheiten
SGOT	-	Serum-Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
SGPT	-	Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase
BSG n.W.	-	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit nach Westergren
GHD	-	Gesamtherddosis

2. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Prozentsatz der Überlebenden einer Radiatio-behandelten Gruppe und einer Kontrollgruppe in Monaten nach einer Studie von ROSWIT (12)

Abb. 2: Methotrexat

Abb. 3: Leucovorin

Abb. 4: Wirkungsmechanismus von Methotrexat und Citrovorum-Faktor (28)

Abb. 5: Therapieschema 1

Abb. 6: Therapieschema 2

Abb. 7: Therapieschema 3

Abb. 8: Therapieschema 4

3. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Kriterien einer Phase I Studie

Tab. 2: Kriterien einer Phase II Studie

Tab. 3: Frühe klinische Phase II (3)

Tab. 4: Ergebnisse einer 5-Fluorouracil-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Dickdarmkarzinomen (Moertel and Reitemeier: Advanced Gastrointestinal Cancer, Hoeber, 1969) (4)

Tab. 5: Kriterien einer Phase III Studie

Tab. 6: Histologische Einteilung des Bronchialkarzinoms

Tab. 7: Häufigkeiten der einzelnen histologischen Typen des Bronchialkarzinoms

Tab. 8: TNM-System beim Bronchialkarzinom

Tab. 9: Prognostisch wichtige Ausbreitungsstadien des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (nach Holoye, 9)

Tab. 10: Jeweilige Häufigkeit der histologischen Typen des Bronchialkarzinoms in einer Kontrollgruppe und in einer mit Radiatio behandelten Gruppe in Prozent nach Roswit (12)

Tab. 11: Jeweilige Überlebensdauer der Patienten in einer Kontrollgruppe und einer mit Radiatio behandelten Gruppe in Prozent nach einer Studie von Roswit (12)

Tab. 12: Stoffgruppen der Zytostatika

Tab. 13: Postoperative adjuvante Chemotherapie beim Bronchialkarzinom. Endoxan-Studie der SAKK (Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung)

Tab. 14: Postoperative adjuvante Chemotherapie beim Bronchialkarzinom; kontrollierte Studie mit Endoxan nach Higgins (21)

Tab. 15: Behandlung und mittlere Überlebenszeit bei 37 Patienten mit Lungenkarzinom in einer Studie von Reynolds et al. (23)

Tab. 16: Randomisierte Studie beim inoperablen Bronchialkarzinom: Radiotherapie versus Chemotherapie (1960 - 1965) (24)

Tab. 17: Art und Häufigkeit der vor der Methotrexat-Therapie erfolgten Behandlungsformen bei 15 Malignompatienten

Tab. 18: Tumorarten und deren Stadien der in dieser Studie behandelten Patienten

Tab. 19: Anzahl und Zusammensetzung der in dieser Studie verwandten Therapiestöße

Tab. 20: Patient L.W.

Tab. 21: Patient H.M.

Tab. 22: Patient B.H.

Tab. 23: Patient B.O.

Tab. 24: Patient T.G.

Tab. 25: Patient S.H.

Tab. 26: Patientin K.E.

Tab. 27: Patientin R.A.

Tab. 28: Patient W.H.

Tab. 29: Patient K.E.

Tab. 30: Patient S.P.

Tab. 31: Patient H.H.

Tab. 32: Patientin P.T.

Tab. 33: Patient L.B.

Tab. 34: Patient C.R.

Tab. 35: Art und Häufigkeit von Toxizitätszeichen bei den in dieser Studie behandelten Patienten

Tab. 36: Positive Wirkung des Methotrexat bei den in dieser Studie behandelten Patienten

4. EINLEITUNG

In Westeuropa und Nordamerika haben 60 % aller Tumor-Patienten, die zum ersten Mal einen Arzt aufsuchen, ein Stadium erreicht, das durch chirurgische und/oder radiologische Therapie nicht mehr geheilt werden kann (1).
Dieser Prozentsatz macht die Notwendigkeit von Aufklärung und Frühdiagnose einerseits und neuen Behandlungsmethoden in der Tumortherapie andererseits offensichtlich. In der internistischen Onkologie hat die medikamentöse antineoplastische Systemtherapie gerade in den letzten Jahren bedeutende Fortschritte in der Palliativbehandlung gemacht.
Bei einer Reihe von Neoplasien wie der akuten Leukämie im Kindesalter, dem Morbus Hodgkin, dem Ewing-Sarkom, dem Chorionkarzinom u.a. kann durch eine medikamentöse Therapie selbst im Stadium der Dissemination eine normale Lebenserwartung erreicht werden (2).
Einer der Tumoren, die bislang auf eine Chemotherapie relativ schlecht ansprechen, ist das Bronchialkarzinom. Da gerade dieser Krebs in seiner Häufigkeit bei Männern an erster Stelle steht und auch bei Frauen in erschreckendem Maße ansteigt, sind die wissenschaftlichen Forschungen der internistischen Onkologie in besonderem Maße auf die Behandlung dieser Tumorart gerichtet.
Eines der hierbei am häufigsten verwandten Zytostatika ist der Folinsäureantagonist Methotrexat.
Bisher konnten bei herkömmlicher Dosierung von Methotrexat keine befriedigenden Resultate erzielt werden.
Eine höhere Methotrexat-Dosis konnte aufgrund lebensbedrohlicher Toxizitätserscheinungen nicht verabreicht werden.
Erst dessen Verwendung mit nachfolgender Leucovorin-Gabe, der physiologisch aktiven Form der Folsäure, erlaubt eine höhere Dosierung, da es auf diese Weise zu einer weitgehend selektiven Wirkung des Methotrexat auf die entarteten Zellen kommt.

Diese neue Erkenntnis liegt der folgenden Studie zugrunde, in der 15 Patienten mit inoperablen Bronchialkarzinomen und anderen therapieresistenten Tumoren behandelt wurden.
Ziel der Untersuchung war die Beantwortung der Fragen nach der Vermeidung toxischer Nebenwirkungen und nach der für einen Therapie-

erfolg optimalen Methotrexat-Dosis.

4.1 Überblick über die heutige Situation der kurativen und palliativen Tumortherapie

Innerhalb der letzten 20 Jahre hat die Chemotherapie in der Tumorbehandlung immer mehr an Bedeutung gewonnen, was sich auf erhebliche Fortschritte auf den Gebieten der Pharmakologie und Krebsforschung zurückführen läßt. Durch das oft zu späte Erkennen des Krebses sind die Ergebnisse jedoch meist noch unbefriedigend.

Bei bereits disseminierten Neoplasien hat man mit der Systemtherapie vielversprechende palliative Erfolge erzielt. In Ausnahmefällen kann sogar eine normale Lebenserwartung erreicht werden, so zum Beispiel bei akuter Leukämie im Kindesalter, Morbus Hodgkin, Malignomen der Haut, Ewing-Sarkom u.a. (2).
DE VITA (2) teilt die neoplastischen Erkrankungen unter dem Aspekt der medikamentösen Ansprechbarkeit in vier Gruppen ein:

A) Heilung bzw. Erreichen einer normalen Lebenserwartung (vor allem bei jüngeren Patienten),

B) Ansprechbarkeit auf Zytostatika mit Lebensverlängerung, aber keine normale Lebenserwartung,

C) teilweise Ansprechbarkeit, aber ohne gesicherte Lebensverlängerung,

D) völlig fehlendes oder unzureichendes Ansprechen auf eine chemotherapeutische Behandlung.

Hierbei stellen die Gruppen A und B eine absolute Indikation für eine Chemotherapie dar, die für etwa 50 % der Patienten mit Generalisation zutrifft.
Die Ursache für ein unterschiedliches Ansprechen der einzelnen Tumoren auf die Therapie beruht hauptsächlich auf Differenzen hinsichtlich der Biochemie und des Wachstums zwischen normalen und entarteten Zellen.
Trotz zum Teil guter Erfolge in der Monotherapie zielt man heute mehr auf eine Kombinationsbehandlung hin, die u.a. folgende Hauptvorteile aufweist:

1) Eine Senkung der Toxizität, da jede Substanz niedriger dosiert werden kann, und

2) die Bekämpfung des Tumors an unterschiedlichen Angriffspunkten, z.B. durch mehrere Enzymblockaden.

Allerdings besteht hierbei auch die Gefahr, mögliche Toxizitätserscheinungen nicht richtig überschauen zu können und eine Interferenz der Mittel zu bewirken, die in einer Ineffektivität resultiert, statt additive oder synergistische Erfolge zu erzielen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die rasante Entwicklung der medikamentösen Onkologie teilweise zu erfolgversprechenden Ergebnissen führt, die durch wachsende Erfahrungen und gezielte Forschung weiter ausgebaut werden können.

4.2 Grundprinzipien der therapeutischen Forschung

Mit dem steigenden Angebot antineoplastisch wirkender Medikamente und der daraus resultierenden Intensivierung der Therapieforschung auf dem Gebiet der klinischen Onkologie wurden immer speziellere Screening-Methoden entwickelt, um Pharmaka unter verschiedenen Gesichtspunkten im Tierversuch und in der Klinik zu vergleichen (3). Bei all diesen Untersuchungsverfahren sollten mögliche Wechselwirkungen zwischen Patient, Tumor und Substanz beachtet werden.

Diese oft subtilen Prinzipien müssen bei jeder weiteren Therapieforschung berücksichtigt werden, um die Stagnation zu überwinden.

Es liegen zwar gute Denkansätze vor, es fehlt jedoch häufig die klinische Relevanz:

1) die Wirkung der meisten Chemotherapeutika ist in den überwiegenden Fällen theoretisch gut erklärbar, in der Praxis bleibt aber der erhoffte therapeutische Effekt oft hinter den Erwartungen zurück.

   Dies kann z.B. folgende Ursachen haben: das Auftreten von Toxizitätszeichen kann eine für den Therapieerfolg

notwendige Dosissteigerung verhindern. Die Tumorzellen können unter der Therapie eine sekundäre Resistenz entwickeln.
Die Beziehungen zwischen Patient, Tumor und Substanz können sonstige unvorhergesehene Veränderungen erfahren, die eine Fortsetzung der Behandlung sinnlos machen.

Ein Beispiel hierfür wäre eine durch das Medikament hervorgerufene Vermehrung von Enzymen im endoplasmatischen Retikulum der Leberzellen.
Diese Enzyminduktion bewirkt einen beschleunigten Abbau des entsprechenden Pharmakons und setzt damit den Anti-Tumor-Effekt herab.

2) Vor etwa 10 Jahren glaubte man, den Krebs mittels immunologischer Stimulation erfolgreich bekämpfen zu können. Man ging dabei von der Hypothese aus, daß der Körper mit bestimmten Medikamenten bis zu dem Grade aktiviert und stimuliert werden könnte, daß er aus sich heraus imstande wäre, die entarteten Zellen zu vernichten.
Die erwarteten sensationellen Erfolge blieben aus.

Trotz intensiver Forschung ist das ideale Krebsheilmittel bisher nicht entdeckt worden.
Es wäre wünschenswert, ein Medikament zu finden, das bei jeder Tumorart zuverlässig wirkt, das jede Tumorzelle abtötet, ohne andere Zellen zu schädigen, und bei dem sich keine Resistenzen entwickeln.
Die Tatsache, daß dieses Mittel nicht existiert, begründet die Durchführung vergleichender Therapiestudien.
Andernfalls wäre der Arzt verpflichtet, dem Patienten nur dieses ideale Mittel als die Therapie der Wahl anzubieten.

Welches Therapieverfahren in welchen Situationen Priorität besitzt, ist nicht immer leicht erkennbar.
Die Menge der beschriebenen Studien, die unterschiedliche Handhabung bei deren Durchführung und die nicht standardisierten Parame-

ter für die Beurteilung der Ergebnisse der Behandlung lassen die in der Literatur aufgezeigten Therapieerfolge nahezu unüberschaubar werden.
So bringen die Heterogenität des Patientengutes und die nicht klar definierten Aussagen über ein Ansprechen oder ein Nicht-Ansprechen auf eine Therapie große Probleme mit sich.

Folgende 3 Variablen erschweren den Vergleich von Therapiestudien:

1) der Patientenstatus vor der Therapie (incl. Lebensqualität und Krankheitsdauer),
2) die Behandlung selbst, und
3) der Patientenstatus nach Abschluß der Therapie.

Allgemein läßt sich sagen, daß viel zu oft bei chemotherapeutischen Versuchen das letzte Kriterium außer acht gelassen und die präklinischen Variablen nur unzureichend berücksichtigt werden. Dies führt dann zu völlig unterschiedlichen und unvergleichbaren Ergebnissen.

Um in der therapeutischen Forschung zu aussagekräftigen Ergebnissen zu gelangen, muß man Studien mit klar definierten Voraussetzungen und festgesetzten Versuchsbedingungen unter einheitlichen Behandlungs- und Beurteilungskriterien durchführen.
Von dem "Chemotherapy Programme of the National Cancer Institute (NCI)" wurde ein Versuchssystem beschrieben, das in seinem Aufbau den klinischen Untersuchungen einer Substanz von pharmakologischen bis zu voll randomisierten Studien entspricht (4), und das heute von allen größeren Studiengruppen wie CALGB (Cancer and Acute Leukaemia Group B), ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group), EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) und vielen anderen kooperativen Gruppen anerkannt wird.

Jedes neue Pharmakon oder jedes neue Therapieschema muß zur Feststellung der pharmakologischen Daten und der Toxizitätsgrenze eine Studie der Phase I durchlaufen.

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die ihr zugrunde liegenden Kriterien:

Phase I: klinische Pharmakologie

Voraussetzungen:

- Resistenz der Patienten gegenüber anderen Therapieversuchen
- keine gravierenden toxischen Vorschädigungen, die eine Beurteilung der neuen Therapie erschweren
- normale Organfunktionen
- Lebenserwartung ohne Behandlung von wenigstens 2 Monaten

Prinzipien:

- die Höhe der Initialdosis basiert auf umfangreichen Toxizitätsstudien bei Tieren
- keine Dosiserhöhung bei demselben Patienten
- innerhalb der Studie erst schnelle Dosissteigerung, dann mit Annäherung an die Toxizitätsgrenze langsamer verlaufende Steigerung
- Behandlung von je 3 Patienten auf jeder nicht toxischen Stufe und von je 6 Patienten auf jeder Stufe, die irgendein Toxizitätszeichen hervorruft
- Vorhandensein oder Fehlen eines Antitumoreffektes nicht entscheidend

Zielsetzung:

- Ermittlung pharmakologischer Daten
- Feststellen der maximalen Toleranzdosis sowie Ergründen von Vorhersehbarkeit, Behandlungsmöglichkeiten und spontaner Reversibilität toxischer Schädigungen

Tab. 1: Kriterien einer Phase I Studie

In der darauf folgenden Phase II soll das Pharmakon bzw. das Therapieschema bzgl. seiner Effektivität bei verschiedenen Tumorarten an einem größeren Patientenkollektiv erprobt werden.
Tabelle 2 gibt die entscheidenden Kriterien dieser Phase II Studie wieder:

Phase II: Screening für die klinische Aktivität

Voraussetzungen:
Patienten mit sogenannten Signaltumoren (für die Screening-Teste ausgewählte Tumorarten) aller Krankheitsstadien.

Die Signaltumoren umfassen folgende 10 Formen:

- Adenokarzinom der Mamma
- Adenokarzinom des Kolon
- Bronchialkarzinom
- Adenokarzinom des Pankreas
- Ovarialkarzinom
- Malignes Melanom
- Akute myeloische Leukämie
- Akute lymphatische Leukämie
- Lymphome
- Maligne Gliome

Prinzip:
Behandlung von 15 bis 30 Patienten aus oben genannter Gruppe mit meßbaren Tumorgrößen.

Zielsetzung:
- Objektive Messung von Remissionen und Überlebenszeiten
- Charakterisierung der Zytostatika unter pharmakologischen Gesichtspunkten
- Bestimmung von Reaktionen und Empfindlichkeit der Zellzyklen

Tab. 2: Kriterien einer Phase II Studie

Die Patientenauswahl muß nach strengen Kriterien erfolgen, da die Ergebnisse stark durch unterschiedliche Faktoren beeinflußt werden können, wie z.B. durch Alter, Geschlecht, Ausdehnung und Histologie des Tumors usw.
Auf Grund einiger methodischer Schwierigkeiten bei der Evaluierung geeigneter Therapieverfahren schlug die "Early Clinical Trials Group" der EORTC (European Organization for Research and Treatment of Cancer) eine Unterteilung der Phase II Studie in mehrere Abschnitte vor (3).
In einem ersten Therapieschema sollen unter streng gefaßten Bedingungen unwirksame Substanzen rasch herausgefunden werden: pro Signaltumor sind 14 Patienten mit der neuen Substanz zu behandeln. Wird keine Remission beobachtet, so wird die Substanz verworfen. Kommt es zu wenigen therapeutischen Erfolgen, müssen jedoch weitere Patienten erfolglos behandelt werden, bevor die Substanz verworfen werden kann.
Tabelle 3 zeigt das genauere Vorgehen:

Methode:	Behandlung von 14 Patienten pro Signaltumor
Ziel:	Aktivität in mindestens 20 % der Fälle
Wahrscheinlichkeit:	95 %
Standardabweichung:	± 10 %

Zahl der Remissionen bei 14 Fällen	Zahl der zusätzlichen Fälle, die negativ sein müssen
0	0
1	1
2	6
3	9
4	11
etc.	

Tab. 3: Frühe klinische Phase II (3)

Wenn die dargestellte Korrelation zwischen Remission und Therapieversagern zugunsten der Remissionen verschoben wird, gilt die Therapie als effektiv. Ob diese Behandlung jedoch einer anderen etablierten Therapie gleichwertig, unter- oder überlegen ist, läßt sich mit einer Phase II Studie nicht beantworten. Hierzu ist ein nach statistischen Regeln durchzuführender Vergleich erforderlich.

Bisher sind folgende Methoden des Vergleichs von zwei verschiedenen Therapieformen praktiziert worden.

1) Vergleich mit einer historischen Gruppe:
Es werden 2 Gruppen gegenübergestellt, von denen die eine das neue Medikament bzw. das neue Therapieschema erhält. Die Kontrollgruppe besteht aus Patienten, die in einer früheren Zeitperiode behandelt worden sind.
Hierbei ist kein echter Vergleich möglich, denn Patienten aus verschiedenen Zeiten haben ungleiche Chancen, was sowohl den Zeitpunkt der Diagnosestellung als auch den momentanen Stand der Radiologie und der speziellen Therapie und vieles mehr betrifft. So liegt es auch nahe, daß auf Grund verfeinerter Diagnostik in einem früheren Zeitabschnitt mehr Patienten mit fortgeschritteneren Erkrankungen zur Studie zugelassen wurden als in einem späteren.

2) Vergleich zwischen zwei oder mehr Kliniken:
Hierbei kommt es zu ähnlichen Fehlerquellen wie bei dem vorigen Prinzip. Unweigerlich bestehen bei den einzelnen Kliniken Unterschiede in optimaler Betreuung, in der technischen Ausstattung und bei dem therapeutischen Vorgehen wie auch in der Beurteilung des Therapieerfolges.

3) Vergleich mit Therapieverweigerern:
Patienten, die eine Therapie verweigern, kommen als Kontrollgruppe kaum in Betracht, weil sie im allgemeinen später weniger intensiv kontrolliert werden, so daß dadurch ihre Krankheitsverläufe und ihre weiteren Schicksale nur bedingt verwertbar sind.

Wie groß die Diskrepanzen in den Remissionsquoten selbst bei sorgfältig durchgeführten vergleichenden Studien mit identischer Therapie und gleicher Diagnose sein können, zeigt die folgende Tabelle 4. Sie ist dem Buch von MÖRTEL und REITEMEIER über gastrointestinale Tumoren entnommen und dokumentiert die Ergebnisse einer 5-Fluorouracil-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Dickdarmkarzinomen (4).

berichtende Gruppe	Anzahl der behandelten Pat.	objektive Regressionen (%)
SHARP and BENEFIEL	13	85
HALL and GOOD	19	63
ROCHLIN et al.	47	55
ALLAIRE et al.	17	47
CORNELL et al.	13	46
EYERLY	12	42
FIELD	37	41
BELL	22	36
WEISS and JACKSON	37	35
FERGUSON and HUMPHREY	12	33
HURLEY	150	31
EASTERN COOPERATIVE GROUP	48	27
BRENNAN et al.	183	23
HYMAN et al.	30	20
ANSFIELD	141	17
MAYO CLINIC	144	15
ELLISON	87	12
KENNEDY	22	9
KNOEPP et al.	11	9
OLSON and GREENE	12	8

Tab. 4: Ergebnisse einer 5-Fluorouacil-Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Dickdarmkarzinomen (MOERTEL and REITEMEIER: Advanced Gastrointestinal Cancer, Hoeber, 1969) (4).

Die objektiven Regressionen schwankten zwischen 8 und 85 %. Die enorme Diskrepanz in dieser für die Screening-Teste geradezu klassischen Tabelle läßt sich auf verschiedene Ursachen zurückführen.

1) Unzureichend große und unterschiedliche Patientengruppen

2) Unterschiedliche Indikationsstellungen für die Therapie

3) Nicht einheitliche Parameter in der Beurteilung der Ergebnisse.

Auf Grund der breiten Streuung der Resultate von Tabelle 4 können in der Praxis keine Schlüsse über die zu erwartenden Remissionsquoten gezogen werden.
Trotzdem aber hat die Phase II Studie als Voraussetzung jeder vergleichenden Untersuchung ihren festen Platz in der klinisch-therapeutischen Forschung.
Sie führt den Wissenschaftler auf dem Weg zu der optimalen Therapie einen entscheidenden Schritt weiter. Jedoch sollte man sich der Grenzen derartiger Untersuchungsverfahren bewußt sein.

Ihre Aufgabe ist es, ausschließlich festzustellen, ob die Therapie einen Einfluß auf den Tumor hat.

Der einzig zuverlässige Weg zu einem wahren Therapievergleich ist jedoch die echte, prospektiv randomisierte Studie.
Tabelle 5 gibt einen Überblick über diese Phase III Studie.

Phase III: Vergleich verschiedener Therapieschemata

Voraussetzungen:

Erfüllung von definierten Stratifikationskriterien seitens des Patienten

Prinzipien:

- große Patientengruppen in kurzer Zeit
- Stratifikation (Krankheitsstadien, Altersgrenzen, Geschlecht;
  Ausschlußkriterien: z.B. minimale Lebenserwartung, frühere Therapien, Begleiterscheinungen)
- Randomisation entsprechend den "Tables of Randoms Permutations" (nicht nach Anfangsbuchstaben, alternierender Reihe, Geburtsdaten, Tag des Eintrittes in die Studie u.a.)
- prospektive Verlaufsbeobachtung mit umfassender Dokumentation von Tumorparametern, Therapie und Nebenwirkungen
- statistische Analyse entsprechend zuvor definierter Beurteilungskriterien

Ziel:

Statistischen Regeln entsprechender Vergleich der Effektivität verschiedener Therapieschemata.

Tab. 5: Kriterien einer Phase III Studie.

Wie aus Tabelle 5 ersichtlich ist, unterliegen die Patienten bei Eintritt in die Studie einer echten Zufallszuteilung. Bei einer Zuordnung nach dem Geburtsdatum, dem Datum des Eintritts in die Studie oder den Anfangsbuchstaben des Namens ist hingegen die Möglichkeit der Einflußnahme durch den behandelnden Arzt gegeben, da dieser vor Aufnahme in die Studie weiß, welcher Therapie der jeweilige Patient unterworfen sein wird.
Das Verfahren, wie es in einer Phase III Studie praktiziert wird, garantiert als einziges einen echten Vergleich von Behandlungsverfahren bei Patientengruppen, die sich in allen Punkten bis auf die Therapie entsprechen.

Die vorliegende Arbeit soll entsprechend den Kriterien einer Phase I und Phase II Studie die Praktikabilität und Effizienz einer hochdosierten Methotrexat-Therapie bei Bronchialkarzinomen und anderen Tumoren untersuchen.

5. DAS BRONCHIALKARZINOM

5.1 Epidemiologie

Die Lungen sind sehr häufig der Sitz primärer und metastatischer Tumoren. Darunter kommt das Bronchialkarzinom weitaus am häufigsten vor.
Der Lungenkrebs wurde erstmals um die Jahrhundertwende zu einem medizinischen Problem und hat seither stets und in bedenklichem Maße zugenommen.
Die stärkste Zunahme der Lungenmorbidität fiel zeitlich zusammen mit dem Überhandnehmen des Zigarettenrauchens. Das Bronchialkarzinom ist heute bei Männern die häufigste maligne Erkrankung überhaupt und hat, im Hinblick auf seine Häufigkeit, nahezu den Charakter einer Epidemie (5). 10 - 15 % aller Karzinomerkrankungen sind jetzt Karzinome der Lunge (6).
Während das Bronchialkarzinom vor einigen Jahren noch 10mal häufiger bei Männern als bei Frauen auftrat, spricht man heute nur noch von einer doppelt so hohen Morbidität bei Männern, was sich auf den steigenden Zigarettenkonsum bei Frauen zurückführen läßt (5). Hochindustrialisierte Gebiete wie Hamburg oder das Ruhrgebiet haben eine wesentlich höhere Inzidenz als z.B. Baden Württemberg oder Bayern (6).
Von 1900 bis 1960 nahm das Bronchialkarzinom um das 50-fache zu (7). In Deutschland starben 1971 22.406 Menschen an einem Karzinom der Luftröhre, der Bronchien oder der Lungen (6).

5.2 Ätiologie

Wenn auch die exakte Ätiologie nicht bekannt ist, so geht doch aus einem heute riesigen statistischen Material und aus vielfachen Expositionsversuchen mit Tieren klar hervor, daß karzinogene Substanzen, die über lange Zeitperioden hinweg inhaliert werden, ätiologisch wirksam sind. Von diesen ist das Zigarettenrauchen gegenwärtig der wichtigste Faktor. Die Mortalität des Lungenkrebses geht mit der Zunahme des Zigarettenkonsums parallel. Das Risiko eines Bronchialkarzinoms ist am größten, wenn der Zigarettenrauch regelmäßig inhaliert wird.
Von den übrigen ätiologischen Faktoren scheint der Urbanisations-

grad des Wohnortes ebenfalls eine Rolle zu spielen. Wenn der Einfluß des Zigarettenrauchens statistisch eliminiert wird, ist die Häufigkeit des Bronchialkarzinoms in den Städten größer als auf dem Lande.
Die Erklärung hierfür liegt in der größeren Luftverschmutzung über städtischen Bezirken, wenn auch der Zusammenhang zwischen schädlichen Luftbestandteilen und Bronchialkrebs noch schlecht definiert ist.
Berufliche Faktoren scheinen eine vergleichsweise geringe Rolle zu spielen. Immerhin besteht ein recht gut gesicherter Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Bronchialkarzinoms und der Exposition gegenüber Asbest, Chromverbindungen, Nickel, Arsenik und radioaktiven Gasen (5).

5.3 Pathologie und Histologie

Vom makroskopischen Aspekt her lassen sich unterscheiden:

ein zentrales Bronchialkarzinom und
ein peripheres Lungenkarzinom.

Mit 70 % ist das zentrale Bronchialkarzinom die häufigste Lungenkrebsform und geht in der Regel von der Wand eines Haupt- oder Lappenbronchus aus.
Durch frühzeitige Metastasierung in die regionären Lymphknoten verschmelzen diese oft mit dem Primärtumor und engen den Bronchus dadurch ein. Das weitere Wachstum erfolgt entweder kontinuierlich unter Einbeziehen des angrenzenden Gewebes oder auf dem Lymphwege.
Tabelle Nr. 6 gibt die histologische Einteilung des Bronchialkarzinoms wieder.

A) differenziert:

1. Adenokarzinom
2. Verhornendes Plattenepithelkarzinom
3. Nicht verhornendes Plattenepithelkarzinom

B) undifferenziert:

1. anaplastisches Karzinom
2. kleinzelliges Karzinom
3. fusiformes Karzinom
4. großzelliges Karzinom

Tab. 6: Histologische Einteilung des Bronchialkarzinoms

Tabelle Nr. 7 gibt die häufigsten Formen des Bronchialkarzinoms in Prozent wieder. Der erste Wert bezieht sich auf Angaben von DOLD/SACK (6), der zweite Wert auf Angaben von GROSS/SCHÖLMERICH (5):

histologischer Typ	Häufigkeit	
Plattenepithelkarzinom	50 %	37 %
Kleinzelliges Karzinom	25 %	28 %
Großzelliges Karzinom	10 %	26 %
Adenokarzinom	10 %	9 %

Tab. 7: Häufigkeit der einzelnen histologischen Typen des Bronchialkarzinoms

Das Plattenepithelkarzinom entsteht meist in den Hauptbronchien und führt leicht zu einer Konstriktion des Bronchus. Der relativ günstige Verlauf ist bedingt durch ein verhältnismäßig langsames Wachstum und eine relativ spät eintretende Metastasierung.

Ebenfalls größtenteils im Bereich der Stammbronchien entsteht das kleinzellig-anaplastische Karzinom. Es führt weniger zu Atelektasen als das Plattenepithelkarzinom, zeigt aber eine wesentlich raschere Wachstumstendenz.
In den peripheren Lungenabschnitten finden wir häufiger das Adenokarzinom, das eine mittlere Wachstumstendenz aufweist. Durch seine gute Vaskularisation kommt es hier frühzeitig zu hämatogenen Metastasen. Im Gegensatz zu allen anderen Lungenkrebsarten betrifft das Adenokarzinom ungleich häufiger Frauen. Hierbei spielen wahrscheinlich geschlechtsbedingte Faktoren eine Rolle (8), wie auch die Tatsache, daß es als nicht durch das Rauchen induzierte Karzinom bei den zahlenmäßig noch selteneren Erkrankungen bei Frauen natürlich einen größeren Prozentsatz ausmacht.

5.4 Stadieneinteilung

Bei der Stadieneinteilung des Bronchialkarzinoms empfiehlt sich das TNM-System, das in Tabelle 8 dargestellt ist.

T_0	kein Primärtumor nachweisbar
T_x	Tumor nur nachgewiesen durch maligne Zellen im Sputum
T_1	Tumot 3 cm oder kleiner, ohne Hinweis auf Befall eines Lappenbronchus proximal
T_2	Tumor größer als 3 cm, oder Tumor jeder Größe, der sich mit begleitender Atelektase oder obstruktiven Entzündung bis zum Hilus ausdehnt
T_3	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung zu benachbarten Strukturen (z.B. Zwerchfell) oder Tumor mit Atelektase oder obstruktiver Pneumonie einer ganzen Lunge
N_0	keine regionalen Lymphknoten nachweisbar
N_1	nachweisbare Lymphknoten auf der gleichen Hilusseite
N_2	nachweisbare Lymphknoten im Mediastinum (einschließlich direkter Ausdehnung des Primärtumors bis zum Hilus)
M_0	kein Nachweis von Fernmetastasen
M_1	Fernmetastasen vorhanden

Tab. 8: TNM-System beim Bronchialkarzinom

Aus praktisch-therapeutischer Sicht hat es sich für eine palliative Therapie als hilfreich erwiesen, zwischen "limited disease" und "extensive disease" zu unterscheiden.

HOLOYE (9) schlüsselte Patienten mit kleinzelligem Bronchialkarzinom abweichend vom TNM-System nach drei prognostischen Gruppen auf (Tab. 9).

Kategorie A:	"limited disease" Begrenzung auf initialen Hemithorax mit oder ohne Mediastinalbeteiligung, keine größere Obstruktion, kein Vena-cava-superior-Syndrom, keine Rekurrensparese
Kategorie B:	"extensive disease" beide Thoraxhälften beteiligt und (oder) Pleuraerguß und (oder) Atelektase, Vena-cava-superior-Syndrom, Rekurrensparese
Kategorie C:	extrathorakale Ausbreitung (supraklavikuläre Lymphknoten, Leber, Gehirn, Knochenmark)

Tab. 9: Prognostisch wichtige Ausbreitungsstadien des kleinzelligen Bronchialkarzinoms (nach HOLOYE, 9).

Aus dieser Einteilung ergaben sich unterschiedliche therapeutische Konsequenzen. Der Gruppe A ("limited disease") entsprach als Behandlung eine topische Therapie, während bei der Gruppe B ("extensive disease") eine systemische Therapie angewandt wurde. Außerdem gestattete dieses Schema einen Vergleich der Ergebnisse mit einer Reihe anderer zu der Zeit durchgeführten Studien.

5.5 Klinik

Die malignen Tumoren der Lunge machen in frühen Stadien nur selten Beschwerden.
Husten und Hämoptoe sind die häufigsten vom Respirationstrakt stammenden Symptome.
Weitere Initialsymptome wie Stridor, Giemen oder Dyspnoe sind das Resultat einer Bronchialobstruktion durch den Tumor.
Als extrapulmonale Manifestationen kommen vor: Brustschmerz, Pleuraerguß, Obstruktion der Vena cava superior und Heiserkeit durch Beteiligung eines Nervus recurrens. Allgemein beobachtet man oft Gewichtsverlust, Leistungsschwäche und Appetitverlust (5).

5.6 Diagnose

Radiologisch läßt sich zwar der Verdacht auf Bronchialkarzinom durch Thoraxröntgenbild, Tomogramm, Bronchographie und Szintigraphie in fortgeschrittenen Fällen oft bis zur Gewißheit verdichten. Die endgültige Diagnose bleibt aber stets der bioptisch-histologischen oder zytologischen Verifikation vorbehalten.
Eine Bronchoskopie mit Biopsie und Gewinnung von Bronchialsekret oder Spülwasser zur histologischen bzw. zytologischen Auswertung ist deshalb bei jedem Verdacht auf ein Bronchialkarzinom angezeigt.
Die Mediastinoskopie wird zur erweiterten Diagnostik herangezogen und ist unerläßlich zur Beurteilung der Operabilität (5).

6. THERAPIE DES BRONCHIALKARZINOMS

6.1 Operabilität und Heilungsaussichten

Trotz der Fortschritte in der Chemo- und Radiotherapie stellt die zeitgerechte chirurgische Resektion immer noch das einzige potentiell kurative Verfahren beim primären Lungenkrebs dar.
Wenn es sich um lokal abgegrenzte und von Größe und Nachbarschaftsbeziehungen her ebenfalls operable Malignome ohne nachweisbare Fernmetastasen handelt, sollten diese operativ angegangen werden.

Die Kriterien der Operabilität lassen sich in allgemeine und speziell tumorbedingte einteilen.
Vor allem in Kombination mit höherem Alter gelten als entscheidende Risikofaktoren: Gefäßsklerose, Übergewicht, Leberzirrhose, Diabetes mellitus, eine herabgesetzte Lungenfunktion und kardiale Insuffizienzen (Klappenfehler, Rhythmusstörungen, Infarkte usw.).

Zu den tumorbedingten Faktoren, die die Operabilität einschränken, gehören:

- Lokalisation und Größe des Tumors
- histologische Differenzierung des Tumors
- Schleimhautveränderungen in der Nachbarschaft
- hämatogene und lymphogene Metastasierung
- Nachbarschaftsbeziehungen (z.B. Beteiligung des Nervus recurrens, Einbruch in die Aorta)
- tumorbedingte Lungenfunktionsbeeinträchtigungen
- Tumorkachexie

(10, 11)

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung befindet sich bereits ein großer Teil der Patienten (70 - 80 %) in einem kurativ inoperablen Zustand (6).
Besonders beim kleinzelligen Bronchialkarzinom sind die Heilungsaussichten durch eine operative Therapie sehr gering, da es bereits frühzeitig lymphogen und hämatogen metastasiert. Trotz primärer Operation beträgt hier die 5-Jahres-Überlebensrate nur 5 % (12).

Durch ihre mehr periphere Lokalisation haben die Adenokarzinome eine etwas günstigere Prognose. Die besten Heilungschancen bei operativer Resektion sind bei den relativ langsam wachsenden Plattenepithelkarzinomen zu verzeichnen, die nach GATTIKER (12) eine 5-Jahres-Überlebenschance von 28 % haben.
Die durchschnittliche Überlebensrate aller Bronchialkarzinome nach 5 Jahren bewegt sich im Rahmen von 1 - 8 % (10).

6.2 Radiotherapie

Die Möglichkeiten der Strahlentherapie beim Bronchialkarzinom bestehen

a) in einer kurativen Therapie, d.h., in dem Ziel der definitiven Beseitigung der Krankheit.
Sie wird bei Patienten mit lokalisiertem Tumor angewandt, bei denen eine Operation aus bestimmten Gründen (Alter, Lage des Tumors) nicht möglich ist.

b) in einer palliativen Therapie bei Patienten mit bereits bestehenden Metastasen. Das Ziel ist in diesen Fällen die subjektive Hebung der Lebensqualität, indem z.B. Bronchusstenosen, Einflußstauungen oder bestimmte Schmerzzustände beseitigt werden.

Der Frage nach dem Stellenwert der kurativen Strahlenbehandlung bei der Therapie des Bronchialkarzinoms ging ROSWIT (13) in einer großangelegten, randomisierten Studie nach. Er verglich bei 542 Patienten mit inoperablen Bronchialkarzinomen die Überlebensraten bei Radiatio gegenüber einer Placebo-Gabe. Tabelle 10 gibt die histologische Differenzierung des Patientengutes in Prozent wieder.

In beiden Gruppen ist das hochdifferenzierte oder mäßig differenzierte Plattenepithelkarzinom der häufigste histologische Typ, während das kaum differenzierte und das großzellige undifferenzierte Karzinom an zweiter Stelle stehen. Die homogene Verteilung der

Histologischer Typ	Kontroll-Gruppe	Radiatio-Gruppe
- Plattenepithelkarzinom (hoch und mäßig differenziert)	30,9 %	31,8 %
- kaum differenziertes Plattenepithelkarzinom und großzelliges undifferenziertes Karzinom	29,3 %	22,4 %
- kleinzelliges Karzinom	12,6 %	17,2 %
- Adenokarzinom	8,5 %	8,1 %
- Kombination von Plattenepithel- und Adenokarzinom	2,0 %	1,0 %

Tab. 10: Häufigkeit der histologischen Typen des Bronchialkarzinoms in einer Kontrollgruppe und in einer mit Radiatio behandelten Gruppe in Prozent nach ROSWIT (13)

unterschiedlichen Histologien läßt hierbei einen Vergleich der Therapien zu. Die Bestrahlungsgruppe erhielt 4000 - 5000 rad innerhalb von 4 - 6 Wochen.
Tabelle Nr. 11 enthält die Überlebensraten der beiden Gruppen in Prozent.

Überlebensdauer	Kontrollgruppe	Radiatiogruppe
3 Monate	30,6 %	27,1 %
3 - 5 Monate	36,3 %	36,1 %
6 -11 Monate	20,8 %	22,7 %
1 Jahr und mehr	12,2 %	14,0 %

Tab. 11: Überlebensdauer der Patienten in einer Kontrollgruppe und einer mit Radiatio behandelten Gruppe in Prozent nach einer Studie von ROSWIT (13).

Die jeweiligen Überlebensraten der beiden Gruppen dieser Studie sind in der folgenden Abb. Nr. 1 graphisch dargestellt.

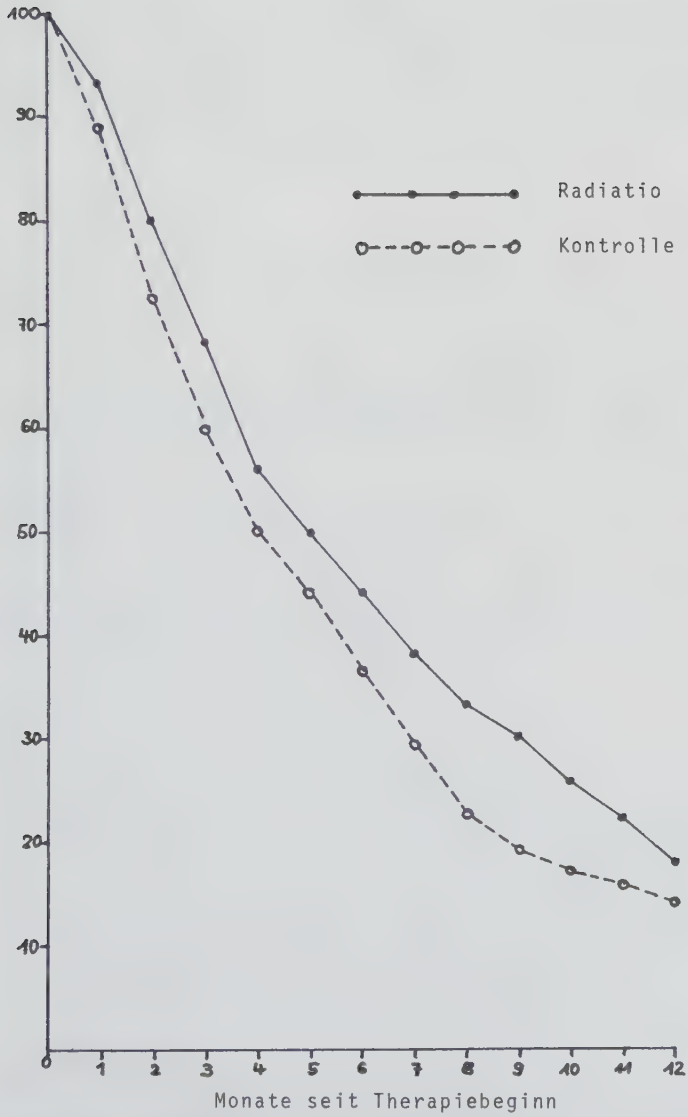

Abb. 1: Prozentsatz der Überlebenden einer Radiatio-behandelten Gruppe und einer Kontrollgruppe in Monaten nach einer Studie von Roswit (13)

Bei der Auswertung der Studie von ROSWIT (13) ergab sich, daß bei der Gegenüberstellung von Strahlentherapie und einer Placebo-Medikation ein signifikanter und günstiger Einfluß auf die Überlebensdauer von männlichen Patienten mit lokalisiertem, aber inoperablem Lungenkarzinom bestand ($p = 0,05$). Dieser Einfluß war jedoch sehr gering. Die Ein-Jahres-Überlebensrate betrug 18,2 % in der bestrahlten Gruppe gegenüber 13,9 % in der Kontrollgruppe, die ein Placebo-Präparat erhalten hatte.
Die mittlere Überlebensdauer betrug für die bestrahlten Patienten 142 Tage, verglichen mit 112 Tagen für die Patienten der Kontrollgruppe.
Ähnliche Relationen bzgl. der Überlebensdauer ergaben sich nach Abzug der in den ersten zwei Therapie-Monaten verstorbenen Patienten beider Gruppen: die mittlere Überlebensdauer betrug hier für bestrahlte Patienten 198 Tage, verglichen mit 184 Tagen für die Patienten der Kontrollgruppe.
Bezüglich der Zelltypen ergab sich, daß in beiden Gruppen die Patienten mit Adenokarzinom und hochdifferenziertem Plattenepithelkarzinom die längsten Überlebenszeiten aufwiesen.
Aus dieser Studie von ROSWIT (13) läßt sich hervorheben, daß die mittlere Überlebensdauer für bestrahlte Patienten 30 Tage über derjenigen für Patienten mit Placebo-Gabe lag.

Die oben genannten Zahlen ähneln den Ergebnissen der Studien der Lahey-Clinic (14), des Memorial Hospital Centers (15), des Ontario Cancer Institute (16), der Eastern Solid Tumor Co-operative Study Group (17) und der Wayne State University (18).
Wegen der nur beschränkt erfolgreichen Ergebnisse in der kurativen Strahlenbehandlung wird diese Therapieform hauptsächlich zur palliativen Behandlung angewendet, unter der es oft zu einer subjektiven und objektiven Besserung von Beschwerden und Allgemeinzustand kommt.
Für eine kurative Behandlung beträgt die Tumor-Gesamt-Herddosis 5000 bis 6000 rad, während die Toleranzdosis der Lunge bei etwa 1500 rad liegt. Im allgemeinen besteht daher bei einer kurativen Strahlentherapie die Gefahr einer Lungenfibrosierung unterschiedlicher Ausprägung in Abhängigkeit von Dosis, Disposition

und Tumorlokalisation (19). Die Durchführung einer prae- oder postoperativen Bestrahlung hat man frühzeitig aufgegeben, da aufgrund der postoperativen Komplikationen nach einer Vorbestrahlung (wie Verzögerung der Wundheilung, Erschwerung einer radikalen Operation durch entstandene Fibrosierung) die Heilungsrate nicht verbessert werden konnte.

6.3 Chemotherapie

6.3.1 Allgemeines

Während die chirurgische Resektion und auch in eingeschränktem Maße die Radiotherapie zur kurativen Behandlung des Bronchialkarzinoms eingesetzt werden, ist für eine palliative Behandlung hauptsächlich die internistische Onkologie zuständig. Ziel der Chemotherapie bösartiger Geschwülste ist die Zerstörung erkrankter Zellen unter weitgehendster Schonung gesunden Gewebes. Hierzu benötigt man Pharmaka, die annähernd selektiv an der Geschwulstzelle angreifen, normale Zellen jedoch nicht oder nur reversibel schädigen.
Dies setzt wiederum eine hinreichende biochemische Differenzierung zwischen Krebszelle und gesunder Zelle voraus. In diesem Ziel der selektiven Schädigung der Malignomzellen besteht zur Zeit noch das Hauptproblem.
Bei der klinischen Anwendung der einzelnen Pharmaka ist deren therapeutische Breite, d.h. die Differenz zwischen kurativer und toxischer Dosis, von entscheidender Bedeutung. Bei den meisten Zytostatika ist sie sehr gering, so daß eine erreichte Tumorhemmung automatisch von stärkeren toxischen Nebenwirkungen begleitet wird (20).
Zu den unerwünschten toxischen Nebenwirkungen zählen:

- Schädigung des Knochenmarkes
- Schädigung von Haut und Schleimhäuten
- Aktivierung bestehender Infektionen
- Beeinträchtigung der Nierenfunktion
- Schädigung des Nervensystems

Die folgende Tabelle Nr. 12 gibt einen Überblick über die Gruppen, denen sich die einzelnen Zytostatika zuordnen lassen.

A)	Alkylierende Substanzen
	1) Stickstoff-Lost-Derivate
	2) Äthylenimin-Derivate
	3) Alkylsulfate
B)	Antimetabolite
	1) Folsäurenantagonisten
	2) Pyrimidinantagonisten
	3) Purinantagonisten
C)	Spindelgifte
D)	Antibiotika
E)	Enzyme
F)	Andere Substanzen

Tab. 12: Stoffgruppen der Zytostatika

Die bekanntesten Zytostatika finden sich in den ersten drei Gruppen. So gehören zu den alkylierenden Substanzen u.a. Cyclophosphamid (Endoxan), Mechlorethamin (Mustargen), Melphalan (Alkeran) und Busulfan (Myleran), zu den Antimetaboliten Amethopterin (Methotrexat) und 5-Fluorouracil (Fluorouracil) und zu den Spindelgiften Vinblastin (Velbe) und Vincristin (Vincristin).

6.3.2 Postoperative adjuvante Chemotherapie

1967 wurde in der Schweiz an Hand von 250 Patienten mit chirurgisch radikal operiertem Bronchialkarzinom untersucht, ob eine postoperative Chemotherapie die Rezidivrate verminderte (12). Die Studie erstreckte sich über 2 Jahre. Während dieser Zeit wurde eine Hälfte der Patienten nach einem bestimmten Therapieschema einer Zytostatikabehandlung mit Endoxan unterzogen. Die andere Gruppe hingegen wurde nur regelmäßig kontrolliert.
Die folgende Tabelle Nr. 13 gibt wieder, daß sowohl bezüglich der Rezidivrate als auch der Überlebenszeit die therapierte Gruppe eine schlechtere Prognose aufwies.

	Endoxan-Prophylaxe	Kontrolle
Rezidive (in %)	47,3 %	26,1 %
Mittleres Intervall für Rezidiv-Fälle (in Monaten)		
- Operation-Rezidiv	8,9 Monate	9,6 Monate
- Rezidiv-Tod	3,6 Monate	4,6 Monate
- Operation-Tod	12,5 Monate	14,1 Monate

Tab. 13: Postoperative adjuvante Chemotherapie beim Bronchialkarzinom; Endoxan-Studie der SAKK (Schweizerische Arbeits-Gruppe für klinische Krebsforschung)

Die nächste Tabelle Nr. 14 gibt die Ergebnisse einer kontrollierten Studie nach HIGGINS (21) wieder.
Eine Hälfte der Patienten mit Bronchialkarzinom wurde mit Endoxan behandelt, während die andere Hälfte nur als Kontrollgruppe diente.

Zelltyp	Patientenzahl	Überlebende (in %) 2	3	4 Jahre
Pflasterzellig	+ 251	47	38	33
	- 247	53	42	37
Kleinzellig	+ 32	28	22	16
	- 26	11	8	4
Adenokarzinom	+ 67	48	37	34
	- 86	44	39	30
Andere	+ 62	37	35	35
	- 61	46	34	31
Alle zusammen	+ 412	44	35	33
	- 412	50	37	36

Tab. 14: Postoperative adjuvante Chemotherapie beim Bronchialkarzinom; kontrollierte Studie mit Endoxan nach HIGGINS (21).
(+ = mit Endoxan behandelte Gruppe,
- = unbehandelte Kontrollgruppe).

In dieser Studie zeigte die Chemotherapie weder positive noch negative Auswirkungen auf die Überlebenszeit, nur beim kleinzelligen Bronchialkarzinom konnten die 2- und die 3-Jahresüberlebensrate etwas gehoben werden.

6.3.3 Mono- und Polychemotherapie

Bei der alleinigen medikamentösen Behandlung von Tumoren besitzt man die größten Erfahrungen mit der Monotherapie. Zu den beim Bronchialkarzinom am häufigsten verwendeten Medikamenten gehören nach einer Literaturzusammenstellung von WASSERMANN (22) das Alkylans Cyclophosphamid (Endoxan), der Antimetabolit Amethopterin (Methotrexat) und als zytostatisch wirkende Antibiotika Mitomycin (Mytomicin-C), Adriamycin (Adriblastin) und Bleomycin (Bleomycinum).
Trotz einiger zum Teil guter Erfolge, z.B. beim Chorionkarzinom, beim Burkitt-Lymphom und beim Pankreaskarzinom, sind komplette Remissionen bei soliden Tumoren in der Monotherapie jedoch selten und meist nur kurzfristig (2).
Um erfolgreich therapieren zu können, muß eine einzelne Substanz viel höher dosiert werden als bei einer Kombination von Zytostatika, woraus eine höhere, zum Teil nicht tolerable Toxizität des Gewebes resultiert.
Aus folgenden Gründen ist man vielfach dazu übergegangen, die Polychemotherapie der Monotherapie vorzuziehen:

1) Jede einzelne Substanz kann in einer niedrigeren Dosierung verabreicht werden. Dadurch wird die Toxizität gesenkt.

2) Die Tumorzellen können durch die unterschiedliche Wirkungsweise der einzelnen Medikamente in verschiedenen Phasen an unterschiedlichen Stellen angegriffen werden.

3) Eine Resistenzentwicklung des Tumors läßt sich bei einer Kombination von Substanzen länger vermeiden als bei der Gabe eines Zytostatikums (2).

Die Überlegenheit der Polychemotherapie gegenüber der Monotherapie zeigen die Ergebnisse einer Studie des National Cancer Institutes. Dort stieg die mittlere Überlebensrate bei akuter Leukämie im Kindesalter von 6 Monaten im Jahre 1956 bei Monotherapie auf 36 Monate im Jahre 1965, als mit einer Zytostatikakombination behandelt wurde.
Die Zahl der wirksamen Zytostatika war in jenem Zeitraum von 3 auf 8 angestiegen (2).

REYNOLDS et al. (23) verglichen in einer randomisierten Studie Mono- und Polychemotherapie miteinander. Es handelte sich um 37 Patienten mit Lungenkarzinom in fortgeschrittenem Stadium. Die Histologie ergab bei 14 Patienten ein Adenokarzinom, bei 14 Patienten ein kleinzelliges Karzinom und bei 9 Patienten ein Plattenepithelkarzinom.
Die Patienten wurden in 3 Gruppen eingeteilt. Die unterschiedlichen Behandlungen und die mittleren Überlebenszeiten gibt die folgende Tabelle Nr. 15 wieder:

Gruppe	Behandlung	mittlere Überlebenszeit
A	Cytoxan	3 Monate
B	Cytoxan + Oncovin (= Vincristin) + Methotrexat + 5-Fluorouracil	6 Monate
C	Adriblastin + Methotrexat + Cytoxan + Oncovin + 5-Fluorouracil	14 Monate

Tab. 15: Behandlung und mittlere Überlebenszeit bei 37 Patienten mit Lungenkarzinom in einer Studie von REYNOLDS et al. (23)

Die mittleren Überlebenszeiten beim kleinzelligen Karzinom alleine betrugen in Gruppe A 5 Monate, in Gruppe B 7,5 Monate und in Gruppe C 13 Monate.
Eindeutig führte die Polychemotherapie zu besseren Ergebnissen be-

züglich der mittleren Überlebenszeiten, wobei wiederum die 5-er Kombination mit zusätzlich Adriblastin der 4-er Kombination deutlich überlegen war.

Bei der Suche nach einer optimalen Wirksamkeit der Polychemotherapie stellt sich die Frage einer simultanen oder sequentiellen Applikation der einzelnen Substanzen. 1968 versuchte die SAKK (Schweizerische Arbeitsgruppe für klinische Krebsforschung), diese Frage an Hand einer randomisierten Bronchialkarzinomstudie zu beantworten (12). Es wurden teils simultan, teils sequentiell 4 Medikamente verabreicht, die auch schon in der Monotherapie eine gewisse Wirksamkeit bewiesen hatten, nämlich Vincristin, Methotrexat, Endoxan und Natulan.
Nach 8 Wochen wurden die Patienten, die mindestens einen Teilerfolg gezeigt hatten, erneut randomisiert und auf zwei Gruppen verteilt. Die eine Gruppe wurde mit der vorigen Medikamenten-Kombination weiterbehandelt, die andere erhielt eine Monotherapie mit Endoxan.
Es zeigte sich ein deutlich besseres Ansprechen auf die simultane Polychemotherapie mit 51 % Remissionen, gegenüber der sequentiellen Medikation mit 21 % Remissionen.
Das beste Ergebnis zeigte das kleinzellige Bronchialkarzinom mit 65 % Remissionen bei simultaner und 36 % Remissionen bei sequentieller Applikation.
Bezüglich der Länge der Überlebenszeiten konnten jedoch keine eindeutigen Unterschiede aufgezeigt werden.

6.4 Vergleich von Chemotherapie und Radiotherapie

1971 publizierte DURRANT (24) eine vergleichende Studie über Patienten mit inoperablem, auf den Thoraxraum begrenzten Bronchialkarzinom.
Ziel der Studie war die Beantwortung der Frage, ob der sofortige Therapiebeginn mit einer Radio- oder Chemotherapie die Behandlungsresultate verbesserte, oder ob bis zum Auftreten starker Beschwerden abgewartet werden sollte. Außerdem sollte die relative Wirksamkeit von Radiotherapie, Chemotherapie und der kombinierten

Behandlung in Bezug auf Allgemeinbefinden und Überlebenszeit untersucht werden. Die 249 Patienten wurden in 4 Gruppen eingeteilt und erreichten folgende mittlere Überlebenszeiten, wie sie Tabelle Nr. 16 wiedergibt:

	Patientengruppe	Mittlere Überlebenszeit
A	ohne Therapie, solange Symptomfreiheit	8,4 Monate
B	Radiotherapie mit mindestens 4000 rad auf Primärtumor, Hilus und Mediastinum	8,3 Monate
C	Chemotherapie mit Mustargen (0,8 mg/kg KG in 3 Dosen i.v.)	8,7 Monate
D	Kombination von Radiotherapie und Chemotherapie in reduzierter Dosierung	8,8 Monate

Tab. 16: Randomisierte Studie bei inoperablem Bronchialkarzinom: Radiotherapie versus Chemotherapie (1960 - 1965) (24).

An Hand der Ergebnisse dieser Studie sahen die Autoren keinerlei Anhaltspunkte dafür, daß der sofortige Beginn einer Chemotherapie und/oder Radiotherapie beim inoperablen Bronchialkarzinom

a) die Überlebenszeit verlängert oder
b) das Auftreten von Beschwerden verzögert.

Sie schlossen daraus, daß bezüglich der Behandlung bis zu dem Zeitpunkt zugewartet werden könne, bis ernsthafte, den Patienten deutlich beeinträchtigende Symptome aufträten. Weiterhin stellte man fest, daß die Resultate der Radiotherapie denjenigen der primären Chemotherapie in keiner Weise überlegen sind.

1978 veröffentlichten BRUNNER et al. (25) die Ergebnisse einer vergleichenden Studie über eine Polychemo- oder Radiotherapie als erste Behandlung beim inoperablen loko-regional begrenzten Lungen-

karzinom.
119 Patienten mit Plattenepithelkarzinom und 81 Patienten mit anaplastischem Karzinom wurden behandelt entweder mit alleiniger Chemotherapie, bestehend aus Cyclophosphamid und Procarbazin oral und Methotrexat und Vincristin i.v., oder mit alleiniger Radiotherapie.
Bei Progression des Leidens wurde ein "cross over" durchgeführt, bei dem also die mit Radiatio Behandelten die Chemotherapie erhielten und umgekehrt.
Für das Plattenepithelkarzinom ergaben sich folgende mittlere Überlebenszeiten: für die Chemotherapiegruppe 11,7 Monate, für die Radiotherapiegruppe 9,9 Monate, für die Radiotherapiegruppe, die mit nachfolgender Chemotherapie behandelt wurde, 8,3 Monate und für die Chemotherapiegruppe mit anschließender Radiotherapie 10,4 Monate, also kein wesentlicher Unterschied.
Für das anaplastische Karzinom ergaben sich folgende mittlere Überlebenszeiten: für Chemotherapie mit oder ohne anschließende Radiotherapie 9,5 Monate, für die alleinige Radiotherapie 5,3 Monate. Chemotherapie nach Radiotherapie oder umgekehrt verlängerte nicht die mittlere Überlebenszeit. Zusammenfassend zeigt diese Studie die Gleichwertigkeit von Chemotherapie und Radiotherapie als Primärtherapie und eine Überlegenheit der Radiatio als Folgetherapie bei Therapieversagern für das Plattenepithelkarzinom und eine Überlegenheit der Chemotherapie beim anaplastischen Karzinom.
Die unterschiedlichen Remissionsquoten nach dem "cross over" sprechen dafür, daß Tumoren, die bestrahlt wurden, auf eine folgende Chemotherapie schlechter ansprechen, was für eine behinderte Durchblutung des bestrahlten Gewebes spricht.

7. DIE METHOTREXAT-LEUCOVORIN-BEHANDLUNG

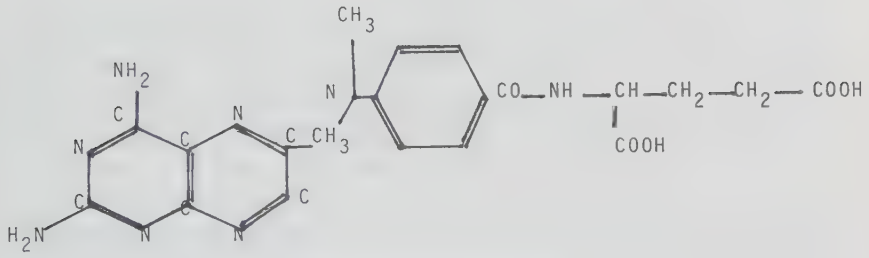

Abb. 2: Methotrexat

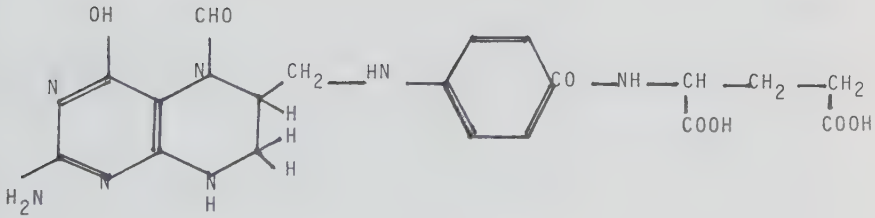

Abb. 3: Leucovorin

7.1 Entwicklung von Methotrexat

Das Zytostatikum Methotrexat läßt sich als Folsäureantagonist in die Stoffgruppe der Antimetaboliten einordnen.
Die ersten Arbeiten zur Synthese von Folsäureantagonisten führten zu Aminopterin, welches FARBER et al. (26) mit Erfolg bei akuten Leukämien im Kindesalter einsetzten.
Die Weiterentwicklung dieser Substanz führte zu dem von SEEGER et

al. synthetisierten Amethopterin (Methotrexat) (27) (Abb. 2).

7.2 Wirkungsweise des Methotrexat

Nach HARBERS und WERKHEISER (28) bewirkt Methotrexat eine spezifische Hemmung der Dihydrofolat-Reductase, die zu einer intrazellulären Verarmung von Tetrahydrofolsäure-Derivaten führt. Diese Hemmung soll auf einer Bindung an das Enzymprotein, welche die Festigkeit der Bindung des physiologischen Substrats, der Dihydrofolsäure, weit übersteigt, beruhen (28). Die Hemmung der Dihydrofolat-Reductase läßt sich durch einen erneuten Enzymaktivitätsanstieg während eines Zellzyklus kompensieren.

Die Sensibilität proliferierender Zellen hängt somit von der intrazellulären Methotrexat-Konzentration ab, die eine entsprechende Höhe erreichen muß, um die Dihydrofolat-Reductase während des gesamten Zellzyklus zu blockieren.

7.3 Pharmakologie des Methotrexat

Methotrexat wird rasch aus dem Verdauungstrakt resorbiert. 30 Minuten nach Applikation kann es im Blut nachgewiesen werden. Innerhalb der ersten 12 Stunden werden 85 - 100 % der oralen Dosis unverändert über die Nieren ausgeschieden. Die Restmenge kommt in den folgenden 12 Stunden zur Ausscheidung.
Nach intravenöser Applikation ist die Ausscheidung sehr rasch. In der ersten Stunde nach der Injektion werden durchschnittlich 43 % der Dosis im Urin ausgeschieden. Der größte Teil einer intravenös verabreichten Dosis wird vor Ablauf von 6 Stunden aus dem Körper eliminiert.
Im Körper diffundiert Methotrexat in das Gewebe, geringe Mengen sind auch im Liquor nachweisbar. Da die Ausscheidung hauptsächlich über die Nieren erfolgt, besteht bei Niereninsuffizienz Kumulationsgefahr (27).
Neben Vorerkrankungen der Niere stellen bei älteren Patienten insbesondere Pleuraergüsse und Aszites relative Kontraindikationen dar, da sie in der Funktion eines "Compartiments" zu einer Depotwirkung führen und so die normale Methotrexatausscheidung

verzögern und die Gefahr toxischer Reaktionen vergrößern.
Bei sehr großen Tumormassen steigt die Toxizität, was sich wahrscheinlich ebenfalls auf eine Veränderung der Pharmakologie und auf Rückverteilungsvorgänge zurückführen läßt, welche zu prolongierten Serumspiegeln von Methotrexat beitragen (29). Pharmaka mit starker Bindung an Trägermoleküle, wie Sulfonamide und Salicylsäure, können Methotrexat aus der Bindung verdrängen. Dies kann ebenfalls zu einem Anstieg von freiem Methotrexat führen (27).

7.4 Das Antidot Leucovorin

Leucovorin (LCV, Folinsäure, Citrovorumfaktor) gilt als die physiologisch aktive Form der Folsäure (Abb. 3).
Ihre Wirkung beruht nicht in einer Hemmung der Wirkung des Methotrexat, sondern sie stellt einen Ersatz des Produktes des gehemmten Enzyms Dihydrofolat-Reductase dar (29).
Experimentell ließ sich beweisen, daß es während einer initialen hochdosierten Methotrexatgabe sowohl im Tumorgewebe als auch im Knochenmark zu einer fast völligen Hemmung der DNA-Synthese kam. In der Phase der Leucovorin-Injektionen erholten sich die Knochenmarkszellen innerhalb von 4 Tagen, während die DNA-Synthese bei den Tumorzellen mehr als 9 Tage (trotz anhaltender Gabe von Citrovorumfaktor) gehemmt blieb (29). Zur Verdeutlichung der Angriffspunkte von Methotrexat und Leucovorin sei auf die folgende Abbildung Nr. 4 von SEEBER (29) hingewiesen.

7.5 Nebenwirkungen von Methotrexat

Bei der Gabe von Methotrexat kann es, ebenso wie auch bei anderen Zytostatika, zu erheblichen Toxizitätszeichen kommen, die eine Weiterführung der Behandlung erschweren oder unmöglich machen.

DJERASSI (30) gibt folgende bei der Therapie mit Methotrexat mögliche Nebenwirkungen an, die er durch eine rechtzeitige Coupierung der Methotrexat-Wirkung durch Leucovorin für vermeidbar hält:

Wirkmechanismus von Methotrexat und Citrovorumfaktor

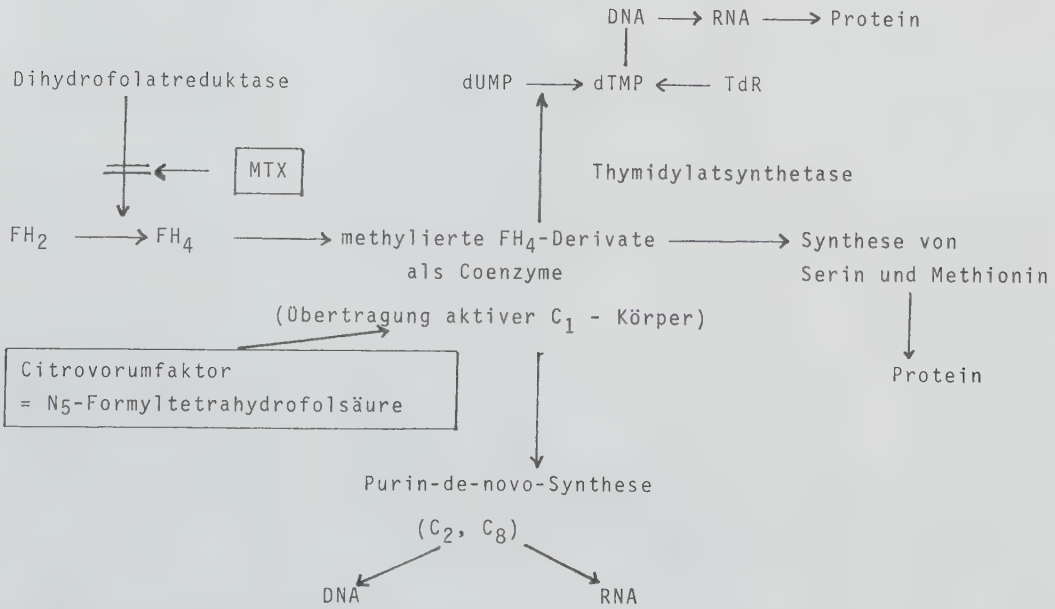

Abb. 4: Wirkungsmechanismus von Methotrexat und Citrovorumfaktor (29).

- ausgedehnte Mucosa-Ulcerationen
- ausgeprägte Myelosuppression
- lokale und generalisierte erythematöse Hautveränderungen
- schwerwiegende akute und chronische Leberschädigungen
- akute und chronische Nierenschäden.

PITMAN (31) kam zu ähnlichen Resultaten. In einer Studie mit 37 Patienten, von denen 33 Patienten verwertbare Ergebnisse bezüglich der Nierenfunktion lieferten, zeigte sich bei 73 % der mit Methotrexat Behandelten eine Nierenschädigung. Diese ließ sich durch einen Kreatininanstieg von mehr als 25 % mit den höchsten Werten zwischen dem 5. und dem 10. Tag nachweisen, war jedoch voll reversibel. Weiterhin ergab sich eine eindeutige Korrelation zwischen Kreatininanstieg und Myelosuppression, welche in 3 % der Fälle bei Patienten mit normalen Kreatininwerten, jedoch in 55 % der Fälle bei Patienten mit über 50 % erhöhten Kreatininwerten auftrat.
Insgesamt kam es bei 20 % der Erwachsenen zu einer Knochenmarksschädigung.
Die Nierenschädigung führte PITMAN (31) auf eine Kumulation des Methotrexat in der Niere, besonders im Nierenmark zurück.

Bei Kindern stellte sich in 24 % der Fälle Übelkeit mit Erbrechen ein, als Leucovorin oral verabreicht wurde.
Durch parenterale Applikation ließen sich diese Nebenwirkungen vermeiden.

Ebenso wie DJERASSI (30) und PITMAN (31) erkannte GOLDIE (32), daß die Toxizität bei der Behandlung mit Methotrexat eindeutig mit der Dauer der Infusion und nicht mit der Höhe der Dosis korrelierte.
In einer Studie verabreichte er 8 Patienten mit bisher therapieresistenten Tumoren Methotrexat in unterschiedlicher Dosishöhe und unterschiedlich langer Infusionszeit.
Am Ende jeder Infusion wurde Leucovorin als Antidot gegeben. Unabhängig von der Höhe der Dosis zeigten sich bei Infusionszeiten bis

zu 30 Stunden keine Leber-, Knochenmarks- oder Darmtoxizität. Die schwerwiegendsten toxischen Erscheinungen traten hingegen bei der längsten Infusion (48 Stunden) auf.

JAFFÉE (33) stellte 1977 in einer Studie über die Behandlung von Patienten mit osteogenem Sarkom in einem Fall eine akute anaphylaktische Reaktion unter einer Methotrexat-Infusion fest, die sich als Urticaria mit Bronchospasmus und Pruritus darstellte.

Eine Schädigung der Lunge durch Methotrexat, die mit Fieber, Husten, Dyspnoe und Zyanose einhergehen kann, ist bekannt (34). Die bisher beobachteten Erscheinungen traten frühestens am 12. Tag nach Therapiebeginn auf und verschwanden nach 10 bis 14 Tagen meist wieder, unabhängig davon, ob die Therapie weitergeführt wurde oder nicht.
RAWBONE (35) berichtet von einem Todesfall aufgrund einer akuten pulmonalen Affektion, unter der der Patient 3 Tage nach Einsetzen von Lungensymptomen, wie schwerer Dyspnoe, Tachypnoe und Zyanose, verstarb.

LASCARI (34) berichtet von einer Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie in Remission, die 10 Stunden nach oraler Methotrexat-Gabe an einem plötzlich einsetzenden Lungenödem verstarb. Sie hatte vorher über einen Zeitraum von 2 Wochen 4 Methotrexat-Injektionen intrathekal erhalten. Dieses, innerhalb von 4 Stunden zum Tode führende Lungenödem sieht der Autor als die Folge einer Sensibilisierung des Lungengewebes gegen das verabreichte Medikament an.

7.6 Therapieschemata und klinische Erfahrungen in der Methotrexat-Leucovorin-Behandlung

Nachdem erkannt worden war, daß das Auftreten von Toxizitätszeichen bei der Methotrexat-Gabe im Zusammenhang mit der Dauer der Einwirkung des Zytostatikums und nicht mit der Höhe der Dosis steht, benutzte man Leucovorin als Antidot zur Coupierung der unerwünschten Nebenwirkungen.

Über das optimale Dosierungsschema gibt es bis jetzt noch keine eindeutigen Ergebnisse.
MATHÉ (36) untersuchte in einer Phase I/II-Studie 50 Patienten mit Lymphoblasten-Leukämie und soliden Tumoren, die mit je 75 mg/m^2 KO MTX oral, i.v. oder i.m. 6mal innerhalb von 48 Stunden behandelt wurden. Ab der 8. Stunde nach der letzten MTX-Dosis erhielten sie 16mal je 25 mg/m^2 KO LCV i.v. oder i.m. alle 6 Stunden. Nach einem Intervall von mindestens einem Tag wurde die Kur wiederholt, sofern es zu keiner Myelosuppression gekommen war. Bei 15 Behandlungsversuchen bei Patienten mit akuter Lymphoblasten-Leukämie kam es zu 6 kompletten Remissionen.
Von 25 Patienten mit meßbaren soliden Tumoren zeigten 2 Patienten Tumorrückbildungen, die über 50 % lagen.

GOLDIE (32) verabreichte in einer schon erwähnten Phase I/II-Studie 8 Patienten mit verschiedenen Tumoren MTX-Dosierungen zwischen 250 mg/m^2 KO und 12 g/m^2 KO per infusionem über 12 - 24 Stunden. Anschließend erhielten die Patienten LCV in Höhe der 20 %igen MTX-Dosis i.v. und weiterhin noch 5mal je 15 mg LCV i.m. in Abständen von 6 Stunden. Die Resultate dieser Studie zeigten, daß die kürzesten Infusionszeiten unabhängig von der Dosis des MTX zu den geringsten Nebenwirkungen führten. Daraus schloß GOLDIE, daß es möglich sein müßte, die Dosen von MTX unter strenggefaßten Bedingungen weiter anzuheben und damit die antineoplastische Wirkung zu erhöhen.

DJERASSI (37) behandelte 9 Patienten ebenfalls mit unterschiedlichen Dosen von MTX zwischen 100 mg und 12 g über 18 Stunden. Im Anschluß daran wurden 6 - 25 mg LCV alle 6 Stunden 6 - 24 mal appliziert. Dieser Zyklus wurde entsprechend der individuellen Toleranz nach 1 - 5 Wochen wiederholt. Bei allen 7 Patienten, die unter Schmerzen litten, kam es zeitweilig zur Linderung bzw. Beseitigung dieser Beschwerden. Bei 3 Patienten traten röntgenologisch objektive Besserungen auf, die sich in einer Verkleinerung oder einem weitgehenden Verschwinden von Lymphknotenmetastasen und in 2 Fällen von primären Lungentumoren zeigten.

PITMAN (31) verwandte in seiner Studie an 64 Patienten mit osteogenem Sarkom Dosierungen von 2 g/m^2 KO - 6,7 g/m^2 KO MTX (1/40 sofort i.v., den Rest in einer 20-Stunden-Infusion). 4 Stunden nach Beendigung der Infusion wurden 40 mg/m^2 KO LCV i.v. gegeben, anschließend 12 mal alle 6 Stunden je 25 mg/m^2 KO LCV oral. Als ein empfindlicher Toxizitätsparameter stellte sich das Serum-Kreatinin heraus, das bei einem mehr als 25 %igen Anstieg eine Methotrexat-bedingte Nierenschädigung anzeigte. PITMAN sah hier eine eindeutige Beziehung zwischen der Höhe des Serum-Kreatinins und der Halbwertszeit des Methotrexat im Serum. Seine Beobachtungen beruhen auf der Tatsache, daß Methotrexat nicht metabolisiert, sondern durch renale Glomerulumfiltration ausgeschieden wird. Eine verlängerte Halbwertszeit des Methotrexat im Serum führt zur Kumulation in der Niere und somit zu einer Schädigung der Glomerula. In 3 Fällen kam es aufgrund einer Nephrotoxizität unter Granulozytopenie und Sepsis zum Tode der Patienten.
PITMAN stellte fest, daß bei Patienten, die eine bestimmte Menge Methotrexat 3 mal pro Woche erhielten, die Toleranzdosis 5 - 10 mal höher lag als bei Patienten, die die gleiche Menge nur in kleineren Dosen täglich erhielten.

7.7 Additive Antikoagulantienbehandlung mit Heparin alleine oder in Kombination mit Arwin

7.7.1 Heparin

Heparin ist eine körpereigene Substanz, die sich in den Ehrlich-Mastzellen im perikapillären Bindegewebe befindet. Seine Aufgaben liegen in einer Inaktivierung von Thromboplastin (Thrombokinase) und in einer direkten Aktivierung der Fibrinolyse.
Allgemein wird es zur Thromboseprophylaxe und -therapie angewandt, sowie bei Verbrauchskoagulopathie und bei Embolie. Vor 20 Jahren hatte schon HIRAMOTO (38) entdeckt, daß Tumorgewebe wesentlich mehr Fibrin enthält als normales Gewebe.

DE WYS (39) stellte bei mit Chemotherapeutika behandelten Tumor-Patienten eine disseminierte intravaskuläre Koagulopathie (DIC) fest. Diese kann einerseits zu Thromboembolien führen, anderer-

seits ist sie imstande, vorhandene Tumormassen mit einem Fibrinogen-Fibrin-Mantel zu versehen und sie somit vor medikamentösen Angriffen zu schützen. Hieraus schloß er, daß durch die Anwendung von Antikoagulantien wie Heparin weitere Fibrinablagerungen verhindert und bereits bestehende aufgelöst werden könnten, und der Tumor auf diese Weise einer Chemotherapie zugänglicher würde.

CLIFFTON und AGOSTINO (40) stellten in dem zirkulierenden Blut von Tumor-Patienten Krebszellen fest, deren Absiedlung und Lebensfähigkeit von Fibrin günstig beeinflußt wurden. In Tierexperimenten mit Ratten wandte man Heparin und das Ferment Plasmin (Fibrinolysin) an, welche die Krebszellen im Blut zum Verschwinden brachten.

Auch KUDRJASHOV (41) erkannte, daß ein geschwächtes Antikoagulationssystem (ACS) und eine gleichzeitige Aktivierung des Blutkoagulationssystems (BCS) günstige Bedingungen für ein Tumorwachstum darstellen. Tierexperimentell wies er gute Erfolge nach durch Imitation einer ACS-Überfunktion mittels Heparin und/oder Fibrinolysin. An den Tumoren zeigten sich Degenerationserscheinungen mit Ersatz des untergegangenen Gewebes durch normale Gewebsfasern.

In einer Studie verglich AMUNDSEN (42) eine Gruppe von Tumor-Patienten mit Patienten, die aufgrund anderer Erkrankungen operiert worden waren. Es zeigte sich eindeutig ein Zusammenhang zwischen dem Tumorstadium der Patienten und der erhöhten Gerinnungsfähigkeit des Blutes.
22 von 30 Tumor-Patienten hatten eine erhöhte Koagulabilität des Blutes, während es in der anderen Gruppe 8 von 25 waren. Von diesen 8 Patienten hatten 7 wiederum Entzündungen. Die Analyse dieser Berichte läßt die Aussage zu, daß bei Patienten mit Tumoren im klinischen Stadium eine Hyperkoagulopathie besteht, die eine effektive Beeinflussung durch systemische Therapien, die allesamt in intrazelluläre Stoffwechselprozesse eingreifen müssen, behindert. Es lag daher nahe zu versuchen, die Wirkung von Zytostatika durch zusätzliche Heparinisierung zu verbessern.

ELIAS et al. (43) untersuchten in einer Studie die Wirkung des Heparins an Patienten mit inoperablen Lungenkarzinomen. Innerhalb des gleichen Zeitraumes erhielten 28 Patienten Chemotherapeutika mit identischen Dosen, die Hälfte von ihnen zusätzlich vorher Heparin.
Bei allen Patienten der ersten Gruppe, die nur Chemotherapeutika erhalten hatten, zeigte sich eine Progression ihres Leidens, 12 Patienten starben bald darauf.
Innerhalb der Heparin-Gruppe zeigten 7 Patienten klinisch eine Regression des Tumors. Bei zwei weiteren Patienten konnten keine neuen Metastasen festgestellt werden.
2 Patienten stellten ihre eigene Kontrolle dar. Eine Behandlung nur mit Chemotherapie zeigte eine ungehemmte Progression des Leidens, während es in der nachfolgenden Behandlung mit der gleichen Zytostatika-Kombination, jedoch einschließlich Heparin, zur Regression des Tumors kam.
Sowohl ELIAS (43) als auch DAVIS (44) sahen eine Kombination von Chemotherapie mit Heparin als günstig an, weil einerseits durch die Zytostatika Tumorzellen zerstört würden, und andererseits Heparin eine Ummantelung des Tumors mit Fibrin verhinderte und auf diese Weise die Wirkung der Chemotherapeutika weiter unterstützte.

7.7.2 Arwin

Arwin - die wissenschaftliche Bezeichnung lautet Ancrod - wird aus dem Rohgift der Malaiischen Grubenotter, Agkistrodon rhodostoma, gewonnen.
Es handelt sich um ein Polypeptid mit einem relativ hohen Kohlenhydratanteil und einem Molekulargewicht von 30 000. Es katalysiert die Hydrolyse einer Arginin-Glycin-Bindung in der alpha-Kette des Fibrinmoleküls und spaltet so die Fibrinopeptide A, AP und AY ab. Die entstehenden Fibrinmonomere werden zu atypisch löslichem Fibrin polymerisiert und anschließend durch körpereigenes Plasma lysiert (45). Arwin bewirkt durch die so induzierte Hypofibrinogenämie eine Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes. Aus diesem Grunde wird es hauptsächlich bei chronischen peripheren arteriellen Durchblutungsstörungen und obliterieren-

der Arteriosklerose angewendet.
Die Halbwertszeit von Arwin beträgt 3 - 5 Stunden, diejenige der letzten 6 - 10 % der Substanz 9 - 12 Tage.
Aufgrund seiner oben geschilderten Eigenschaften kann es zur Unterstützung der Zytostatika-Therapie ebenso wie Heparin sinnvoll sein.

8. DIE VORLIEGENDE STUDIE

Bei der vorliegenden Untersuchung handelt es sich um eine primär als Phase II angelegte Studie, die sich mit der hochdosierten Methotrexat-Therapie und der Citrovorum-Faktor-Rescue befaßt.

Man ging hierbei der Frage nach, ob und bei welcher Dosis ein Therapieeffekt des Methotrexat festgestellt werden kann. Bei sekundärer Therapieresistenz sollte geprüft werden, ob durch erneute Dosissteigerung weitere antineoplastische Effekte erzielt werden können.
Wegen massiver Methotrexat-induzierter Nebenwirkungen, die zum Tode zweier radiologisch und zytostatisch therapieresistenter Patienten mit beitrugen, mußte das Therapieschema abgeändert werden.
Die Studie wurde fortan nur als Phase I Studie weiter durchgeführt, die zur Fragestellung die Vermeidung toxischer Effekte bei der Methotrexat-Therapie hat. Die Erreichung einer antineoplastischen Wirkung ist daher in dieser Studie von sekundärer Bedeutung.
15 gegen andere Therapieschemata resistente und unbehandelte Patienten mit Bronchialkarzinom und anderen Tumoren wurden mit der hochdosierten Methotrexat-Therapie (HDMTX) und Leucovorin als Antidot behandelt.
Die Hauptgruppe stellten die Patienten mit Bronchialkarzinom dar. Nach Auffassung des National Cancer Institute (4) gehört diese Neoplasie zur Gruppe der 10 Signaltumoren, da sie aufgrund ihres langsamen Wachstums und der hohen Therapieresistenz in klinischen Studien den schnell wachsenden, empfindlichen Lymphomen und Leukämien gegenübergestellt werden kann.
Aus mehreren Gründen gestaltet sich eine Phase I Studie als schwierig:

1) Es müssen bei den Patienten folgende Voraussetzungen erfüllt sein:
   - Resistenz der Patienten gegenüber anderen Therapieversuchen
   - Funktionsfähigkeit lebenswichtiger Organe
   - Keine gravierenden toxischen Vorschädigungen, die eine Beurteilung der neuen Therapie erschweren

- Lebenserwartung ohne Behandlung von wenigstens 2 Monaten

2) Weiterhin erschweren folgende Punkte, die aus der Heterogenität des Patientengutes resultieren, eine exakte Beurteilung der Studie:
   - verschiedene Tumorarten der Patienten und damit unterschiedliche Wachstumsraten und Therapiesensibilität
   - verschiedene Stadien bei Therapiebeginn
   - große Altersdiskrepanz, d.h. unterschiedliche Toleranzschwelle der aggressiven Zytostatikamedikation.

3) Eine Gegenüberstellung dieser Patientengruppe unter dem Aspekt einer neuartigen Behandlungsform mit einem Vergleichskollektiv fehlt und ist aufgrund der Heterogenität des Krankengutes nahezu unmöglich.

4) Bis heute fehlen noch eindeutige Parameter für eine exakte Messung von Tumorregression und -progredienz.
   Daher müssen traditionelle Untersuchungen zu Hilfe genommen werden wie die Veränderung von Laborwerten und meßbaren Läsionen oder das Ausrechnen der mittleren Überlebenszeit.

8.1 Das Krankengut

Zwischen 1975 und 1977 wurden im Auenbruggerhaus und in der medizinischen Klinik der Universität Bonn 15 Patienten mit der hochdosierten Methotrexat-Therapie und der Citrovorum-Faktor-Rescue behandelt.
Das Vorliegen eines Malignoms war bei allen Patienten histologisch gesichert.
Der älteste nach diesem Schema behandelte Patient war 82 Jahre, der jüngste 17 Jahre alt.
Von den 15 Patienten wiesen 14 Patienten Metastasen auf, die in absteigender Häufigkeit Lunge, Leber, Skelett und Lymphknoten befallen hatten.

Der Zeitraum zwischen dem Bekanntwerden der Erkrankung und dem Therapiebeginn mit Methotrexat differierte zwischen 3 1/2 Jahren bei einer Patientin mit einem Mammakarzinom und 1 Monat bei einem Mann mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom.
Die meisten Patienten waren vorbehandelt.

Tabelle Nr. 17 gibt an, wieviele Patienten vor der Methotrexat-Therapie nach den einzelnen Behandlungsformen therapiert worden waren. Dabei ist zu beachten, daß einige Patienten auf mehrere Arten behandelt worden waren.

Therapie	Patientenzahl
Operation	7
Radiatio	8
Zytostatika	9
Radiojod	1
Hormon-Therapie	1
keine bisherige Therapie	3

Tab. 17: Art und Häufigkeit der vor der Methotrexat-Therapie erfolgten Behandlungsformen bei 15 Malignom-Patienten

8.2 Tumorarten und deren Stadien der in dieser Studie behandelten Patienten

Die folgende Tabelle Nr. 18 stellt die in dieser Studie behandelten Patienten nach ihrer Tumorart und dem Stadium ihrer Erkrankung vor.
Die hier aufgeführte Stadieneinteilung entspricht dem TNM-System in folgender Weise:

Stadium I: $T_{1-4}\ N_0\ M_0$

Stadium II: $T_{1-4}\ N_{1-2}\ M_0$

Stadium III: $T_{1-4}\ N_{1-2}\ M_1$

Tumorart	Anzahl der Patienten	Stadium
Lungenkarzinom:		
kleinzelliges Bronchialkarzinom	2	III III
großzelliges Bronchialkarzinom	1	III
Plattenepithelkarzinom	3	II III III
Adenokarzinom	1	III
Mammakarzinom	1	III
Schilddrüsenkarzinom	1	III
Hypernephrom	1	III
Ewing-Sarkom	1	III
Chondro-Sarkom	2	I III
Osteogenes Sarkom	2	III III

Tab. 18: Tumorarten und deren Stadien der in dieser Studie behandelten Patienten

Es ist zu erkennen, daß es sich zum größten Teil um Patienten im Stadium der Generalisation handelte, bei denen zudem vorherige Therapieversuche gescheitert waren.
Vorrangig für eine Aufnahme in diese Studie war die uneingeschränkte Funktionsfähigkeit lebenswichtiger Organe wie Leber, Niere, Knochenmark (siehe 5.4).

8.3 Therapieschemata

In dieser Studie betrug die Ausgangsdosis für Methotrexat 100 mg/kg Körpergewicht.
Als Grundlage des initial angewandten Therapieregimes (Abb. 5) diente das von GOLDIE et al. (32) angegebene Schema I.
Aufgrund von Toxizitätszeichen wie Myelosuppression und schwerer Stomatitis, die innerhalb von 14 Tagen zum Tode zweier Patienten geführt hatten, mußte das Schema geändert werden, indem die Dosis des MTX auf die Hälfte reduziert und die Leucovoringabe auf die doppelte Zeit von 120 Stunden ausgedehnt wurde (Abb. 6).

Bei dem ersten so behandelten Patienten zeigten sich hierbei keinerlei Nebenwirkungen. Eine günstige Beeinflussung des Tumors ließ sich jedoch auch nicht feststellen.
Daraufhin erhielt ein weiterer Patient die doppelte MTX-Dosis. Bei ihm zeigte sich ebenfalls keine Beeinflussung des Tumors, jedoch kam es zu einem Transaminasenanstieg.
Um die Gefahr der Nebenwirkungen zu senken, änderte man das Therapieschema für die nächsten Patienten auf folgende Weise um: die Dauer der MTX-Infusion wurde auf 6 Stunden verkürzt, und die Dauer der Rescue durch Leucovorin auf 240 Stunden verlängert, wie in Therapieschema III (Abb. 7) dargestellt ist.
Zusätzlich erhielten die Patienten Heparin (Liquemin) oder Heparin und Arwin kombiniert 2 - 5 Tage vor der Methotrexat-Behandlung.
Als Beispiel sei folgendes Schema einer Patientin angegeben:

1. Tag:	11.oo h:	5000 IE Liquemin s.c. + 1 Ampulle Arwin in 500 ml NaCl
	16.oo h:	5000 IE Liquemin s.c. + 1 Ampulle Arwin in 500 ml NaCl
2. Tag:	8.oo h:	5000 IE Liquemin s.c. + 1 Ampulle Arwin in 250 ml NaCl
	10.oo h:	Beginn der MTX-Infusion (1. Hälfte) + 5000 IE Liquemin
	13.oo h:	2. Hälfte der MTX-Infusion + 5000 IE Liquemin

Die Dosierung von Liquemin betrug zwischen 20 000 und 66 000 IE.
Der neueste Therapieplan (Abb. 8) richtete sich nach einem Schema von JAFFÉE (33, Schema IV).
30 Minuten vor Beginn der Methotrexat-Infusion wurden 2 mg Vincristin appliziert. Dieser Behandlung ging keine Heparin/Arwin-Therapie voraus.

Die folgende Tabelle Nr. 19 gibt die unterschiedliche Zusammensetzung der einzelnen Therapiestöße wieder, die in dieser Studie angewendet wurden:

Zusammensetzung	Anzahl der Stöße
MTX-LCV	11
MTX-LCV + Heparin	12
MTX-LCV + Heparin + Arwin	4
MTX-LCV + Vincristin	9

Tab. 19: Anzahl und Zusammensetzung der in dieser Studie verwandten Therapiestöße

Insgesamt wurden 36 Therapiestöße mit Methotrexat in Dosen zwischen 2,15 g und 17,6 g pro Dosis durchgeführt.

Allgemein galten folgende Richtlinien: bei Progredienz des Tumors unter der Therapie - meßbare röntgenologische Vergrößerung des Primärtumors oder der Metastasen um mindestens 25 % - oder bei unveränderten Werten und Röntgenaufnahmen wurde die Dosis beim zweiten Therapiestoß verdoppelt. Bei Regression - Volumenabnahme der Herde um mindestens 25 % - wurde sie beibehalten.
Traten Nebenwirkungen auf, wurde beim nächsten Therapiestoß früher mit Leucovorin eingegriffen; traten hierbei auch Nebenwirkungen auf, verkürzte man das Intervall zwischen MTX- und LCV-Beginn ein zweites Mal, sofern es zu partiellen Remissionen gekommen war. Anderenfalls wurde die Studie beendet. Bei jeder Behandlung erfolgte eine Hydrierung mit über 3 l und eine Alkalisierung mit 20 mval Bikarbonat pro l zur Vermeidung der MTX-Präzipitation in den Nierentubuli.

8.4 Untersuchungen vor, während und nach der Behandlung

Um eine genaue Beurteilung über den Erfolg und die Nebenwirkungen dieser Behandlung zu erhalten, werden vor, während und nach einem jeweiligen Therapiestoß folgende Untersuchungen durchgeführt:

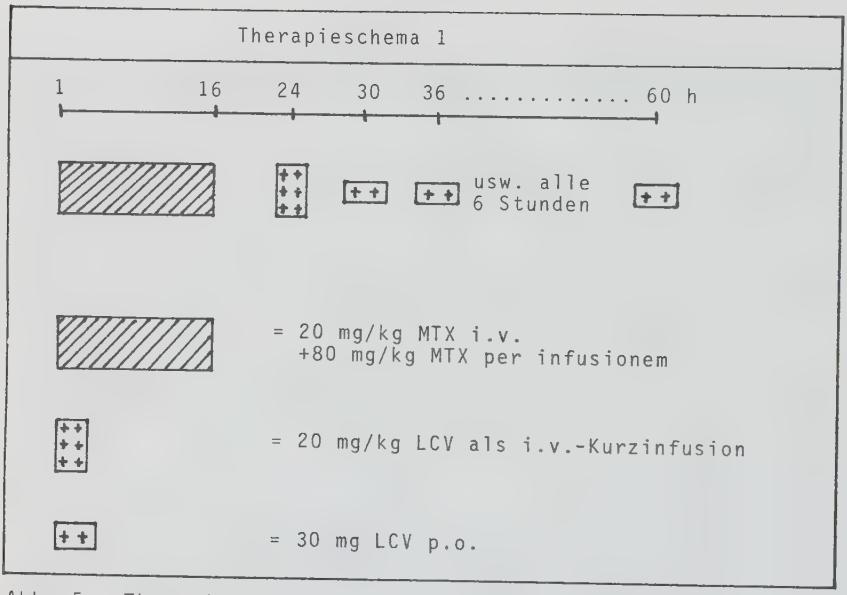

Abb. 5: Therapieschema I

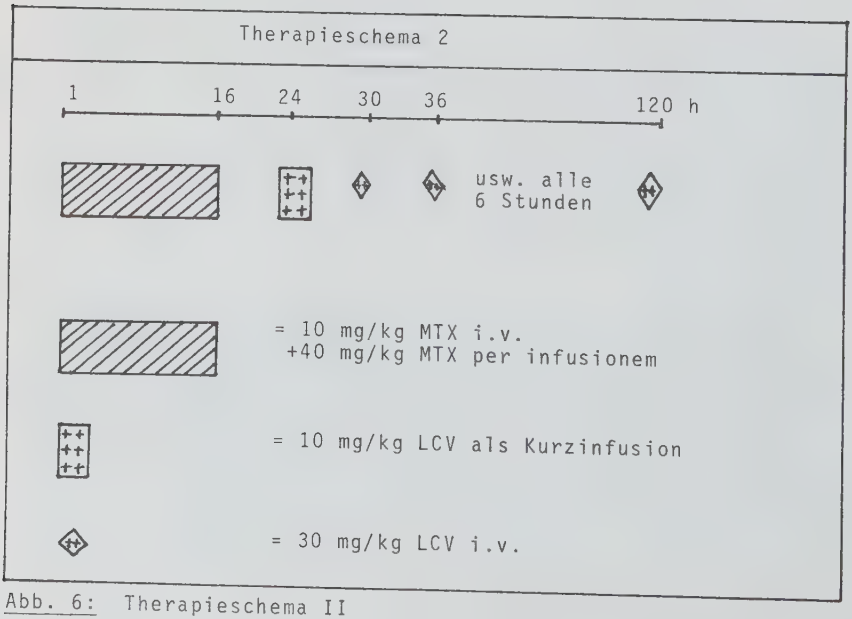

Abb. 6: Therapieschema II

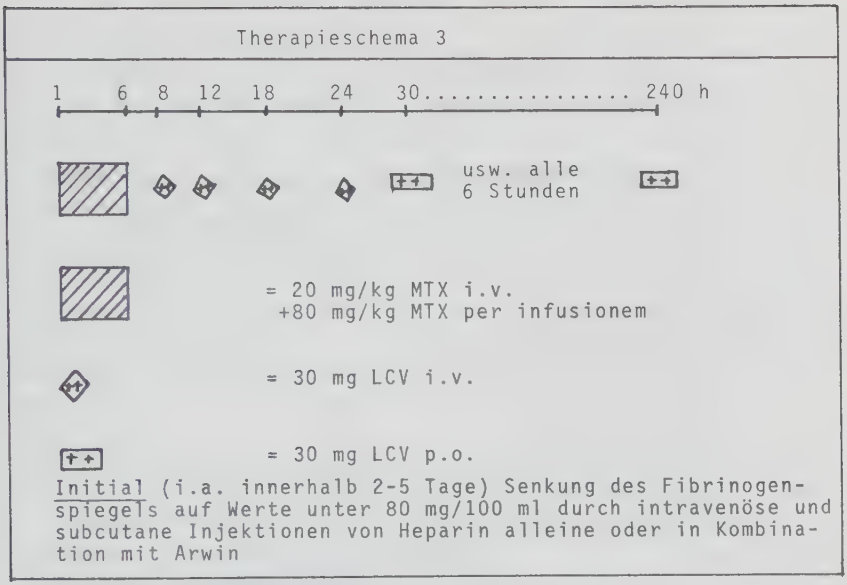

Abb. 7: Therapieschema III

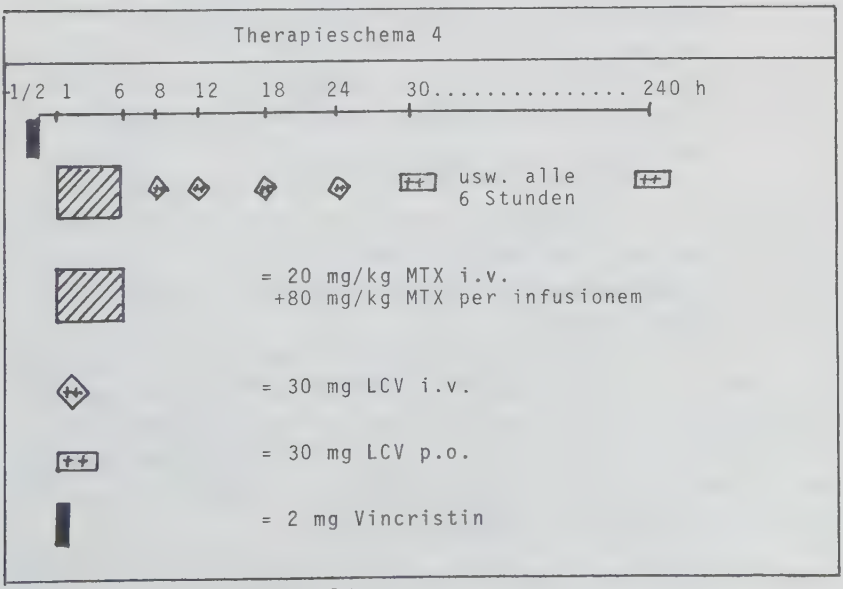

Abb. 8: Therapieschema IV

1) Klinischer Status:

Leistungsfähigkeit, Beschwerden,
Temperatur, Gewicht etc.

2) Röntgenuntersuchungen bzw. Szintigramme:

Thorax a.p. und seitlich (evtl. mit Tomographie)
Skelettstatus (Schädel a.p. und seitlich, BWS, LWS, Becken)
Leberszintigramm
Hirnszintigramm

3) Laboruntersuchungen:

Hämoglobin-, Hämatokritmessung
Leukozytenzählung
Thrombozytenzählung
BSG
Differentialblutbild
Retikulozytenzählung
Messung von Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure
Bestimmung von alkalischer Phosphatase, SGOT, SGPT, Bilirubin
Messung von Calzium, Eisen, Kupfer
Messung von Gesamteiweiß einschl. Elektrophorese
Durchführung des D-Xylose-Testes

Bei den Patienten wurde darauf geachtet, daß sie vor Behandlungsbeginn normale Blut- und Nierenchemiewerte hatten: die Leukozytenwerte durften nicht unter 4000/mm^3 und die Thrombozyten nicht unter 100 000/mm^3 liegen.
Außerdem mußten die Harnstoff- und Kreatininwerte im Normbereich liegen, damit von dieser Seite her keine Komplikationen durch Kumulation von Methotrexat oder auch anderer ausscheidungspflichtiger Stoffe auftreten konnten. Andere Arzneimittel wurden weitgehend eingeschränkt, da sie die Wirkung von Methotrexat unter Umständen hätten beeinträchtigen können.

8.5 Falldarstellungen

In diesem Kapitel werden die 15 Patienten vorgestellt, die sich der hochdosierten Methotrexat-Therapie mit anschließender Citrovorum-Faktor - Rescue im Auenbrugger Haus und in der medizinischen Klinik der Universität Bonn unterzogen haben.
Die einzelnen Tabellen geben an Hand von Laborwerten jeweils innerhalb eines Zeitraumes von 3 bis 14 Tagen einen Überblick über die Organfunktionen vor und nach einem Methotrexat-Stoß.
Außerdem ist der am meisten von der Norm abweichende Befund (Höchst- oder Tiefstwert) im Beobachtungszeitraum bis zum nächsten Therapiestoß bzw. innerhalb von 14 Tagen nach der letzten Methotrexat-Gabe aufgeführt.

1. L.W., 82 Jahre, männlich

   Diagnose: Plattenepithelkarzinom der Lunge mit Metastasen in Lunge und Lymphknoten.
   Bisherige Krankheitsdauer: 1 Jahr
   Bisherige Behandlung: Palliative Radiatio (5000 rad)
   Zustand vor der MTX-Therapie: Der Patient befand sich in reduziertem Allgemein- und Ernährungszustand mit zunehmend stridoröser Atmung, Lippenzyanose und Ruhedyspnoe.
   Die Telekobaltbestrahlung des Mediastinums war gut vertragen worden und hatte zu einer geringfügigen Besserung der Atembeschwerden geführt.
   Therapie: 6,2 g MTX + LCV (Therapieschema I)

	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	8.200	9.000	600
Thrombozyten/mm^3	180.000	230.000	80.000
Hämoglobin (g%)	12,8	12,9	
BSG (mm n.W.)	13/16	72/114	
Kreatinin (mg%)	1,0	2,2	
Harnsäure (mg%)	4,9	7,5	
Harnstoff-N (mg%)	20	43	
SGOT (U/l)	13	13	
SGPT (U/l)	14	14	

Tab. 20: Patient L.W.

Unter der Therapie kam es zu einer zunehmenden Befundverschlechterung. Die Senkung war extrem beschleunigt, und die Nierenchemie zeigte Werte an der oberen Normgrenze an.
Einige Tage nach dem MTX-Stoß traten gravierende Nebenwirkungen wie Stomatitis und Myelosuppression auf, die sich in Leukozytenwerten von 600/mm^3 und Thrombozytenzahlen von 80000/mm^3 zeigten. Durch eine Sepsis begünstigt kam es zu einem Herz-Kreislauf-Versagen, dem der Patient eine Woche nach der Zytostatika-Behandlung erlag.
Bezüglich der MTX-Wirkung auf den Tumor ist aufgrund des schnellen Ablebens keine Aussage möglich.

2. H.M., 70 Jahre, männlich
   Diagnose: Plattenepithelkarzinom der Lunge mit Metastasen in Leber und Lymphknoten
   Bisherige Krankheitsdauer: 5 Monate
   Bisherige Behandlung: Radiatio (GHD 3450 rad), Zytostatika (Adriblastin, Vincristin, Endoxan, Methotrexat, 5-Fluorouracil, Velbe)
   Zustand vor der MTX-Therapie: Trotz der vorherigen Chemotherapie zeigte sich röntgenologisch eine Progredienz des Tumorleidens. Der Patient klagte über ein allgemeines Krankheitsgefühl mit Appetitlosigkeit, Gewichtsabnahme und starken Schmerzen im Rücken.
   Therapie: 4,1 g MTX + LCV (Therapieschema I)

	vorher	während	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	19700	42300	200	200
Thrombozyten/mm^3	220000	500000	70000	40000
Hämoglobin (g%)	8,1	9,0	6,8	6,8
BSG (mm n.W.)	99/132	45/86	-	-
Kreatinin (mg%)	1,0	1,1	-	-
Harnsäure (mg%)	6,0	6,5	-	-
Harnstoff-N (mg%)	14	20	-	-
SGOT (U/l)	14	10	-	-
SGPT (U/l)	7	6	-	-

Tab. 21: Patient H.M.

Im Anschluß an die Behandlung wurde der Patient vorübergehend beschwerdefrei.
Unter der MTX-Therapie zeigten sich jedoch eine ausgeprägte Leuko- und Thrombozytose, die einige Tage darauf in eine extreme Leukopenie von 200/mm^3 und eine Thrombopenie von 40000/mm^3 umschlug.
Neben dieser Knochenmarksdepression kam es zu einer schweren Stomatitis.
Bezüglich der MTX-Einflußnahme auf den Tumor ist durch das aufgrund der starken Toxizitätsreaktionen schnelle Ableben des Patienten - 9 Tage nach der MTX-Behandlung - keine Aussage möglich.

3. B.H., 62 Jahre, männlich
   Diagnose: Plattenepithelkarzinom der Lunge mit Metastasen am Augenfundus
   Bisherige Krankheitsdauer: 3 Jahre
   Bisherige Behandlung: Radiatio in Kombination mit einer Zytostatika-Behandlung (Fluoro-uracil).
   Zustand vor der MTX-Therapie: Neben einer zunehmenden Kachexie kam es bei dem Patienten zu plötzlich einsetzenden Kopfschmerzen und einer rapide zunehmenden einseitigen Sehminderung. Als deren Ursache stelle sich eine retrobulbäre Karzinommetastase heraus.
   Ferner trat akut eine starke Atemnot auf. Sie rührte von einem ausgedehnten Seropneumothorax her, der abgesaugt wurde.
   Therapie: 5 g MTX + LCV (Therapieschema II)

Unter der Therapie trat ein Lungenödem auf. Es entwickelte sich eine schwere Stomatitis.
Der Patient verstarb 2 Tage nach der Behandlung aufgrund seiner schweren toxischen Reaktionen.
Eine Effektivität des Methotrexat ist wegen der kurzen Lebensdauer des Patienten nicht zu beurteilen.

	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	10500	17000	17000
Thrombozyten/mm^3	90000	140000	140000
Hämoglobin (g%)	11,5	-	-
BSG (mm n.W.)	-	-	-
Kreatinin (mg%)	-	-	-
Harnsäure (mg%)	-	-	-
Harnstoff-N (mg%)	-	-	-
SGOT (U/l)	-	-	-
SGPT (U/l)	-	-	-

Tab. 22: Patient B.H.

4. B.O., 66 Jahre, männlich
   Diagnose: großzelliges Bronchialkarzinom mit Leber- und Hirnmetastasen
   Bisherige Krankheitsdauer: 3 Monate
   Bisherige Behandlung: keine
   Zustand vor der MTX-Therapie: Der stark abgemagerte Patient litt seit einem Jahr unter Husten mit morgendlichem weißlich-schaumigem Auswurf, zeigte seit 2 Monaten eine Linkssymptomatik, die mit Paresen des linken Beines und Armes einherging, und hatte vor 1 Monat einen fokalen Krampfanfall, der auf eine Hirnmetastase schließen ließ.
   Therapie: 1. Stoß: 2,15 g MTX + LCV (Therapieschema II)
   2. Stoß: 2,15 g MTX + LCV
   3. Stoß: 2,15 g MTX + LCV

Weder röntgenologisch noch klinisch ließ sich eine Wirkung des Methotrexat eindeutig feststellen. Die vorhandenen neurologischen Ausfälle zeigten keine Besserung.
Nebenwirkungen traten unter der Behandlung nicht auf, lediglich praefinal kam es zu einer Stomatitis.
Der Patient verstarb knapp 2 Wochen nach der letzten Methotrexat-Behandlung in allgemein marastischem Zustand. Die Dauer der Therapie hatte sich über 4 Wochen erstreckt.

1. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	7900	9000	9000
Thrombozyten/mm^3	370000	240000	240000
Hämoglobin (g%)	13,9	-	-
BSG (mm n.W.)	61/115	16/51	16/51
Kreatinin (mg%)	-	-	-
Harnsäure (mg%)	-	-	-
Harnstoff-N (mg%)	-	-	-
SGOT (U/l)	12	21	21
SGPT (U/l)	20	39	39

2. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	9000	8400	16800
Thrombozyten/mm^3	240000	280000	260000
Hämoglobin (g%)	-	-	11,0
BSG (mm n.W.)	16/51	-	92/126
Kreatinin (mg%)	-	-	0,7
Harnsäure (mg%)	-	-	3,2
Harnstoff-N (mg%)	-	-	22
SGOT (U/l)	21	-	15
SGPT (U/l)	39	-	35

3. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	16800	102000	10200
Thrombozyten/mm^3	260000	310000	310000
Hämoglobin (g%)	11,0	-	-
BSG (mm n.W.)	92/126	11/47	11/47
Kreatinin (mg%)	0,7	0,7 1	0,7
Harnsäure (mg%)	3,2	5,7	5,7
Harnstoff-N (mg%)	22	27	27
SGOT (U/l)	15	18	18
SGPT (U/l)	35	29	29

Tab. 23: Patient B.O.

5. T.G., 59 Jahre, männlich

Diagnose: kleinzelliges Bronchialkarzinom mit Metastasen in Lymphknoten, Haut und Knochen

Bisherige Krankheitsdauer: einige Monate

Bisherige Behandlung: Radiatio, Zytostatika (Vincristin, Adriblastin)

Zustand vor der MTX-Therapie: Bei stark reduziertem Allgemeinzustand bestanden bei dem Patienten erhebliche Knochenschmerzen und eine steigende Dyspnoe.

Therapie: 1. Stoß: 6 g MTX + LCV (Therapieschema II)
2. Stoß: 12 g MTX + LCV

1. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	5000	2200	2200
Thrombozyten/mm^3	240000	190000	130000
Hämoglobin (g%)	-	10,2	9,2
BSG (mm n.W.)	-	120/150	126/130
Kreatinin (mg%)	1,1	2,7	2,7
Harnsäure (mg%)	5,3	7	7
Harnstoff-N (mg%)	18	37	37
SGOT (U/l)	8	12	12
SGPT (U/l)	3	9	20

2. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	11000	120000	6800
Thrombozyten/mm^3	28000	300000	190000
Hämoglobin (g%)	-	9,2	-
BSG (mm n.W.)	-	-	70/104
Kreatinin (mg%)	-	0,9	0,9
Harnsäure (mg%)	-	6,2	6,2
Harnstoff-N (mg%)	-	17	17
SGOT (U/l)	-	11	14
SGPT (U/l)	-	8	8

Tab. 24: Patient T.G.

Trotz einer Verdoppelung der MTX-Dosis bei dem 2. Stoß ließ sich röntgenologisch keine Tumorregression feststellen. Die Knochenmetastasen zeigten eine weitere Progredienz. Aufgrund zunehmender geistiger Verwirrtheit und Desorientiertheit nahm man eine Metastasierung ins Gehirn an.
Nebenwirkungen der Methotrexat-Therapie blieben aus. Praefinal kam es jedoch zu einer Stomatitis. Aufgrund der Ineffektivität der Therapie wurde diese abgebrochen, und der Patient verstarb 2 Monate nach der letzten MTX-Gabe an ausgedehnter Tumorkachexie.

6. S.H., 56 Jahre, männlich

Diagnose: Adenokarzinom der Lunge mit Metastasen in Pleura, Leber, Weichteilen und Skelett

Bisherige Krankheitsdauer: 1 Jahr

Bisherige Behandlung: Pleurektomie, Radiatio (GHD 2565 rad)

Zustand vor der MTX-Therapie: Unter der Bestrahlung war es zu einer Verschlechterung des Allgemeinzustandes gekommen. Der Patient nahm unaufhaltsam an Gewicht ab und empfand starke Schmerzen im rechten Thorax.

Therapie:
1. Stoß: 7 g MTX + LCV + Heparin (Therapieschema III)
2. Stoß: 7 g MTX + LCV + Heparin
3. Stoß: 7 g MTX + LCV + Heparin
4. Stoß: 6 g MTX + LCV + Heparin

1. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	9000	-	7300
Thrombozyten/mm^3	265000	-	-
Hämoglobin (g%)	14,0	-	12,6
BSG (mm n.W.)	60/100	-	55/95
Kreatinin (mg%)	0,8	-	1,0
Harnsäure (mg%)	5,1	-	4,3
Harnstoff-N (mg%)	18	-	14
SGOT (U/l)	15	-	14
SGPT (U/l)	9	-	5

2. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	7300	-	7900
Thrombozyten/mm^3	-	-	-
Hämoglobin (g%)	12,6	-	11,3
BSG (mm n.W.)	55/95	-	34/40
Kreatinin (mg%)	1,0	-	1,1
Harnsäure (mg%)	4,3	-	-
Harnstoff-N (mg%)	14	-	-
SGOT (U/l)	14	-	13
SGPT (U/l)	5	-	10

3. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	7900	-	-
Thrombozyten/mm^3	-	-	-
Hämoglobin (g%)	11,3	-	10,9
BSG (mm n.W.)	34/40	-	30/55
Kreatinin (mg%)	1,1	-	0,8
Harnsäure (mg%)	-	-	3,4
Harnstoff-N (mg%)	-	-	11
SGOT (U/l)	13	-	13
SGPT (U/l)	10	-	16

4. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	-	-	-
Thrombozyten/mm^3	-	-	-
Hämoglobin (g%)	10,9	-	-
BSG (mm n.W.)	30/55	-	-
Kreatinin (mg%)	0,8	-	-
Harnsäure (mg%)	3,4	-	-
Harnstoff-N (mg%)	11	-	-
SGOT (U/l)	13	-	-
SGPT (U/l)	16	-	-

Tab. 25: Patient S.H.

Röntgenologisch ließ sich nach diesen 4 Methotrexat-Stößen keine Verbesserung des Zustandes nachweisen. Unter der Therapie hatte die feinfleckige, diffuse Lungenmetastasierung kontinuierlich zugenommen. Subjektiv gab der Patient vorübergehend eine Schmerzlinderung an. Es bildete sich eine Anämie aus, die zu einer abnehmenden Leistungsfähigkeit beitrug.
Vor dem 4. MTX-Stoß erhielt der Patient eine einmalige Arwin-Gabe, unter der es jedoch zu einer ausgeprägten Allergie kam.
Die subjektiven Beschwerden wie Husten, Atemnot und Schmerzen nahmen weiterhin zu, so daß man sich entschloß, die Methotrexat-Behandlung abzubrechen und auf andere Chemotherapeutika überzugehen.
Diese verhinderten jedoch auch nicht die weitere Progredienz. 1 Jahr nach dem Ende der Methotrexat-Therapie verstarb Herr S. an den Folgen seiner Metastasierungen in Leber, Niere, Lunge und Wirbelsäule.

7. K.E., 52 Jahre, weiblich
   Diagnose: Mammakarzinom mit Metastasen in Lymphknoten, Lunge, Pleura, Leber, Haut und Skelett
   Bisherige Krankheitsdauer: 4 Jahre
   Bisherige Behandlung: Ablatio mammae rechts, Radiatio (6000 rad), Ovarektomie, Zytostatika-Therapie nach dem Cooper-Schema, Adriblastin-Therapie.
   Zustand vor der MTX-Therapie: Die Patientin zeigte eine schwere Dyspnoe und eine beginnende Kachexie. Die multiplen Rundherde in der Lunge hatten sowohl unter dem Cooper-Schema als auch unter der Adriblastin-Gabe an Größe zugenommen.
   Vor der eigentlichen Behandlung mit HDMTX startete man einen Versuch mit 650 mg MTX, der gut toleriert wurde. Die bestehende Dyspnoe war deutlich rückläufig.
   Therapie: 1. Stoß: 5,7 g MTX + LCV + Heparin (Therapieschema III)
   2. Stoß: 11,4 g MTX + LCV + Heparin

1. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	9300	9300	10200
Thrombozyten/mm^3	525000	545000	275000
Hämoglobin (g%)	13,2	12,2	12,1
BSG (mm n.W.)	65/110	-	87/123
Kreatinin (mg%)	0,8	0,9	0,9
Harnsäure (mg%)	4,1	4,4	4,4
Harnstoff-N (mg%)	11	12	12
SGOT (U/l)	22	14	16
SGPT (U/l)	20	14	15

2. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	9900	-	-
Thrombozyten/mm^3	545000	-	-
Hämoglobin (g%)	12,5	-	-
BSG (mm n.W.)	97/129	-	-
Kreatinin (mg%)	-	0,8	-
Harnsäure (mg%)	-	5,0	-
Harnstoff-N (mg%)	-	11	-
SGOT (U/l)	-	16	-
SGPT (U/l)	-	10	-

Tab. 26: Patientin K.E.

Nach der Behandlung mit 650 mg MTX zeigte sich trotz einer Besserung der Atemnot röntgenologisch eine deutliche Progredienz der Lungenmetastasierung.
Bei der Verabreichung des 1. MTX-Stoßes kam es zu keinerlei Nebenwirkungen. Röntgenologisch zeigte sich in der Lunge ein Wachstumsstillstand der Metastasen.
Nach dem 2. Stoß erfolgte jedoch eine deutliche Verschlechterung des Zustandes, die sich sowohl röntgenologisch als auch klinisch in Form einer steigenden Dyspnoe und einer schweren Stomatitis zeigte. Die Kachexie schritt weiter fort.

Da ein weiterer Therapieversuch seitens der Patientin abgelehnt wurde, entließ man sie nach Hause. Sie verstarb 3 Monate später.

8. R.A., 43 Jahre, weiblich
   Diagnose: Schilddrüsenkarzinom mit Metastasen in Lunge und Mediastinum
   Bisherige Krankheitsdauer: 3 1/2 Jahre
   Bisherige Behandlung: Radio-Jod-Therapie, operative Teilresektion, Radiatio (4500 rad), Adriblastin.
   Zustand vor der MTX-Therapie: Sowohl unter der Radio-Jod-Therapie als auch unter der zytostatischen Behandlung beobachtete man eine ständige Zunahme der Anzahl wie der Größe der multiplen Lungenmetastasen.
   Therapie: 1. Stoß: 16 g MTX + LCV + Heparin (Therapieschema III)
   2. Stoß: 16 g MTX + LCV + Heparin
   3. Stoß: 8 g MTX + LCV + Heparin + Arwin
   4. Stoß: 8 g MTX + LCV + Heparin + Arwin

1. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	6800	4200	4200
Thrombozyten/mm^3	175000	-	-
Hämoglobin (g%)	15,2	13,8	13,8
BSG (mm n.W.)	46/70	-	-
Kreatinin (mg%)	0,9	-	-
Harnsäure (mg%)	4,9	-	-
Harnstoff-N (mg%)	17	-	-
SGOT (U/l)	-	85	85
SGPT (U/l)	-	380	380

2. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	5300	6300	4400
Thrombozyten/mm^3	250000	164000	164000
Hämoglobin (g%)	13,2	13,2	12,8
BSG (mm n.W.)	-	87/122	87/122
Kreatinin (mg%)	-	1,4	1,4
Harnsäure (mg%)	-	5,1	5,6
Harnstoff-N (mg%)	-	27	27
SGOT (U/l)	-	92	92
SGPT (U/l)	-	205	205

3. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	4400	-	3800
Thrombozyten/mm^3	270000	-	251000
Hämoglobin (g%)	12,8	-	12,0
BSG (mm n.W.)	17/38	-	18/45
Kreatinin (mg%)	0,9	-	-
Harnsäure (mg%)	5,6	-	-
Harnstoff-N (mg%)	14	-	-
SGOT (U/l)	48	-	-
SGPT (U/l)	56	-	-

4. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	8800	9000	9000
Thrombozyten/mm^3	251000	194000	194000
Hämoglobin (g%)	12,0	13,7	13,7
BSG (mm n.W.)	-	-	-
Kreatinin (mg%)	-	-	-
Harnsäure (mg%)	-	-	-
Harnstoff-N (mg%)	-	-	-
SGOT (U/l)	-	50	50
SGPT (U/l)	-	71	71

Tab. 27: Patientin R.A.

Sowohl nach dem 1. als auch nach dem 2. MTX-Stoß kam es zu einem extremen Transaminasenanstieg, ferner zu Übelkeit mit Erbrechen und zu einer Stomatitis.
Diese toxischen Reaktionen zwangen zu einer Reduktion der Dosis auf die Hälfte. Bis auf Erbrechen zeigten sich beim 3. und 4. Stoß keine Nebenwirkungen. Die Transaminasenwerte wurden rückläufig. Subjektiv gab die Patientin die Abnahme eines heftigen Hustenreizes an.
Allgemein bestand ein zunehmender Kräfteverfall.
Röntgenologisch ließ sich nach dem 1. MTX-Stoß keine Progression der Lungenmetastasierung feststellen. Im weiteren Verlauf stellte sich jedoch eine ungehemmte Progredienz in deren Größenzunahme heraus. Innerhalb der 10-wöchigen Behandlung mit Methotrexat waren die Lungenmetastasen auf das 2 1/2 fache ihrer Größe angestiegen. Unter der Therapie zeigte sich auch eine Metastasierung ins Gehirn. Aufgrund der Ineffektivität der Therapie wurde die Behandlung mit Methotrexat eingestellt. Die Patientin wurde nach Hause entlassen, wo sie 4 Monate nach der letzten Methotrexat-Gabe verstarb.

9. W.H., 43 Jahre, männlich
   Diagnose: Hypernephrom mit Skelettmetastasen
   Bisherige Krankheitsdauer: 6 Monate
   Bisherige Behandlung: Nephrektomie, Radiatio
   Zustand vor der MTX-Therapie: Trotz zweimaliger Radiatio war es zu weiteren Skelettmetastasen gekommen. Der Patient hatte starke Schmerzen in der linken Schambeinregion. Der Allgemeinzustand war leicht reduziert.
   Therapie: 1. Stoß: 6,7 g MTX + LCV + Heparin (Therapieschema III)
   2. Stoß: 6,7 g MTX + LCV + Heparin

1. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	7000	-	4800
Thrombozyten/mm^3	82000	-	209000
Hämoglobin (g%)	14,1	-	10,4
BSG (mm n.W.)	6/110	-	138/150
Kreatinin (mg%)	-	-	1,4
Harnsäure (mg%)	-	-	6,7
Harnstoff-N (mg%)	-	-	22
SGOT (U/l)	-	-	10
SGPT (U/l)	-	-	12

2. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	4800	-	-
Thrombozyten/mm^3	209000	-	-
Hämoglobin (g%)	10,4	-	-
BSG (mm n.W.)	138/150	-	-
Kreatinin (mg%)	1,4	-	-
Harnsäure (mg%)	6,7	-	-
Harnstoff-N (mg%)	22	-	-
SGOT (U/l)	10	-	-
SGPT (U/l)	12	-	-

Tab. 28: Patient W.H.

Unter den MTX-Infusionen ließen die extremen Schmerzen nach, kehrten aber bei der Rescue wieder. Nebenwirkungen stellten sich unter der Behandlung nicht ein.
Die BSG zeigte jedoch weiterhin stark erhöhte Werte, und die Anämie verschlechterte sich rapide.
Röntgenologisch sind die Verlaufsparameter der osteolytischen Herde wegen der Kürze der Beobachtungszeit nicht verwertbar. Die Therapie wurde wegen Schmerzhaftigkeit neuer Knochenmetastasen eingestellt.
Im weiteren kam es zunehmend zu starken Muskelschmerzen und zu

Beschwerden in den Beinen. In der Supraclavicularregion ließen sich vergrößerte Lymphknoten tasten. Der Zustand des Patienten W.H. zeigte eine unaufhaltsame Progredienz. Man entließ ihn im Praefinalstadium.

10. K.E., 49 Jahre, männlich
Diagnose: kleinzelliges Bronchialkarzinom mit Metastasen in Lymphknoten, Leber, Pankreas und Gehirn
Bisherige Krankheitsdauer: 1 Monat
Bisherige Behandlung: Palliative Radiatio (GHD 4485 rad)
Zustand vor der MTX-Therapie: Die Palliativbestrahlung war gut vertragen worden.
Klinisch lag eine Lymphangiosis carcinomatosa vor. Der Patient klagte über Schmerzen im Bereich des ganzen Rückens und über trockenen Husten.
Therapie: 1. Stoß: 8,8 g MTX + LCV (Therapieschema III)
2. Stoß: 17,6 g MTX + LCV
3. Stoß: 17,6 g MTX + LCV + Heparin
4. Stoß: 17,6 g MTX + LCV + Heparin
5. Stoß: 8,8 g MTX + LCV + Heparin + Arwin
6. Stoß: 8,8 g MTX + LCV + Heparin + Arwin

1. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	8800	6100	5200
Thrombozyten/mm^3	170000	230000	200000
Hämoglobin (g%)	15,8	-	-
BSG (mm n.W.)	15/37	-	-
Kreatinin (mg%)	1,5	-	-
Harnsäure (mg%)	-	-	-
Harnstoff-N (mg%)	18	-	-
SGOT (U/l)	14	-	-
SGPT (U/l)	28	-	-
Gamma-GT (U/l)	-	-	-

2. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	7800	4800	4200
Thrombozyten/mm^3	230000	250000	230000
Hämoglobin (g%)	-	-	-
BSG (mm n.W.)	-	-	-
Kreatinin (mg%)	-	-	-
Harnsäure (mg%)	-	-	-
Harnstoff-N (mg%)	-	-	-
SGOT (U/l)	-	93	93
SGPT (U/l)	-	32	32
Gamma-GT (U/l)	-	266	266

3. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	4200	5200	2900
Thrombozyten/mm^3	300000	230000	140000
Hämoglobin (g%)	-	-	12,6
BSG (mm n.W.)	-	-	55/92
Kreatinin (mg%)	-	-	0,9
Harnsäure (mg%)	-	-	3,3
Harnstoff-N (mg%)	-	-	17
SGOT (U/l)	-	-	15
SGPT (U/l)	-	-	18
Gamma-GT (U/l)	-	-	90

4. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	4700	5700	3900
Thrombozyten/mm^3	190000	160000	160000
Hämoglobin (g%)	12,6	-	13,2
BSG (mm n.W.)	38/75	45/63	45/63
Kreatinin (mg%)	1,2	1,2	1,2
Harnsäure (mg%)	3,3	4,4	4,4
Harnstoff-N (mg%)	17	17	17
SGOT (U/l)	12	18	18
SGPT (U/l)	18	26	26
Gamma-GT (U/l)	-	147	147

5. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	3900	-	4000
Thrombozyten/mm^3	-	-	150000
Hämoglobin (g%)	13,2	-	13,7
BSG (mm n.W.)	28/46	-	4/10
Kreatinin (mg%)	0,9	-	1,5
Harnsäure (mg%)	5,1	-	4,2
Harnstoff-N (mg%)	16	-	19
SGOT (U/l)	15	-	10
SGPT (U/l)	16	-	21
Gamma-GT (U/l)	-	-	161

6. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	4000	-	-
Thrombozyten/mm^3	-	-	-
Hämoglobin (g%)	13,7	-	-
BSG (mm n.W.)	4/10		
Kreatinin (mg%)	1,5	-	-
Harnsäure (mg%)	4,2	-	-
Harnstoff-N (mg%)	19	-	-
SGOT (U/l)	10	-	-
SGPT (U/l)	21	-	-
Gamma-GT (U/l)	161	-	-

Tab. 29: Patient K.E.

Nach den ersten 4 Therapiestößen, die in einem Abstand von 2 bis 4 Wochen erfolgten, war es in Kombination mit einer Bestrahlung (GHD 5000 rad) röntgenologisch zu einem deutlichen Rückgang einiger Lymphknotengruppen sowie zu einer geringfügigen Verkleinerung des Primärtumors gekommen. Bis auf eine starke Erhöhung der Gamma-GT zeigten sich keinerlei Nebenwirkungen.
Bei relativem Wohlbefinden wurde der Patient vorübergehend entlassen. Während dieser Zeit kam es zu einer weiteren Lymphknotenschwellung supraclaviculär.
Röntgenologisch war es ansonsten weder zu einer Progredienz der übrigen Lymphknoten noch des Primärtumors gekommen. Nach einem Intervall von 1 Monat erfolgte der 5. und nach der gleichen Zeitspanne der 6. Therapiestoß.
Bis auf einen leichten Leukozytenanstieg und eine Erhöhung der Gamma-GT wurden diese beiden Stöße ebenfalls gut toleriert.
Röntgenologisch stellte sich jedoch eine Therapieresistenz heraus, die zu einer unaufhaltsamen Progredienz im Größenwachstum des Tumors führte.
Da außerdem der Verdacht auf eine Metastasierung in die Leber bestand, brach man die Methotrexat-Therapie ab. Man wechselte auf das BACO-Schema (Bleomycin, Adriblastin, Cyclophosphamid=Endoxan,

Oncovin=Vincristin) über, das vorübergehend leichte Remissionen erzielen konnte.
Bald darauf kam es zu einer rapiden Verschlechterung des Allgemeinzustandes, und der Patient verstarb 6 Monate nach der letzten Methotrexat-Behandlung.

11. S.P., 21 Jahre, männlich
Diagnose: Osteogenes Sarkom am Oberschenkel mit einer solitären Lungenmetastase
Bisherige Krankheitsdauer: 1 1/2 Jahre
Bisherige Behandlung: Oberschenkelamputation, Zytostatika (Adriamycin), Thorakotomie
Therapie: 4,3 g MTX + LCV (Therapieschema III)
Dieser Stoß erfolgte als Adjuvanstherapie nach Entfernung einer solitären Lungenmetastase. Er sollte eine weitere Absiedlung von Mikrometastasen im Körper verhindern.

	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	4300	9300	7100
Thrombozyten/mm^3	224000	167000	167000
Hämoglobin (g%)	13,4	14,8	14,8
BSG (mm n.W.)	-	-	-
Kreatinin (mg%)	-	1,9	1,9
Harnsäure (mg%)	-	6,3	6,3
Harnstoff-N (mg%)	-	-	-
SGOT (U/l)	-	-	-
SGPT (U/l)	-	-	-

Tab. 30: Patient S.P.

Unter der Behandlung zeigte sich eine Nierenschädigung an Hand eines pathologischen Kreatininwertes. Weitere Nebenwirkungen ließen sich nicht nachweisen. Eine Fortsetzung der Behandlung wurde abgelehnt, da Bedenken gegen die Notwendigkeit und Effektivität der Therapie bestanden.

12. H.H., 38 Jahre, männlich

Diagnose: Chondrosarkom im linken Oberarm mit Metastasen in Lunge und Skelett

Bisherige Krankheitsdauer: 1 1/4 Jahre

Bisherige Behandlung: Teilresektion des linken Oberarmes, Scapulateilresektion

Zustand vor der MTX-Therapie: Die Beweglichkeit der linken Schulter war schmerzhaft eingeschränkt. Anzeichen einer beginnenden Kachexie waren nicht vorhanden.

Therapie: 1. Stoß: 6 g MTX + LCV + Vincristin (Therapieschema)
2. Stoß: 12 g MTX + LCV + Vinxristin ma IV)

1. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	8400	9100	6800
Thrombozyten/mm^3	590000	396000	396000
Hämoglobin (g%)	15,7	14,2	13,6
BSG (mm n.W.)	30/58	-	-
Kreatinin (mg%)	1,0	1,0	1,0
Harnsäure (mg%)	4,9	5,5	5,5
Harnstoff-N (mg%)	21	15	15
SGOT (U/l)	11	-	13
SGPT (U/l)	15	-	13

2. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	9400	9100	12600
Thrombozyten/mm^3	-	491000	406000
Hämoglobin (g%)	13,6	13,4	12,2
BSG (mm n.W.)	-	-	64/114
Kreatinin (mg%)	1,0	-	1,0
Harnsäure (mg%)	6,2	-	-
Harnstoff-N (mg%)	21	-	-
SGOT (U/l)	13	-	-
SGPT (U/l)	13	-	-

Tab. 31: Patient H.H.

Nach der 1. MTX-Gabe traten zwischenzeitlich Schmerzen im Operationsgebiet auf. Zytostatika-bedingte Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet. Röntgenologisch zeigten sich keine Größenänderungen der Lungenrundherde.
Nach der 2. MTX-Gabe kam es zu einer leichten Übelkeit. Später setzte massiver Haarausfall ein.
7 Tage nach dem 2. Stoß erhielt der Patient 150 mg Adriblastin. Nach einer vorübergehenden Entlassung stellte sich bei der nächsten stationären Aufnahme zu einem 3. MTX-Stoß eine starke Progression der Lungenmetastasierung heraus. Die Laborwerte zeigten eine erhöhte BSG von 64/114 mm n.W., eine Leukozytose von 12600/mm^3 und sowohl alpha 2- als auch beta-Globuline im pathologischen Bereich.
Aufgrund dieser Befunde nahm man eine Therapieresistenz an und behandelte nur noch mit Analgetika.
Herr H. verstarb 4 Monate nach seiner 2. Methotrexat-Behandlung.

13. P.T., 37 Jahre, weiblich
Diagnose: Chondrosarkom im Bereich des rechten Beckens ohne nachweisbare Metastasierung.
Bisherige Krankheitsdauer: 7 Monate
Bisherige Behandlung: keine
Zustand vor der MTX-Therapie: Die Patientin empfand kaum zu ertragende Schmerzen und konnte nur mit Mühe gehen.
Therapie: 1. Stoß: 5 g MTX + LCV + Vincristin (Therapieschema IV)
2. Stoß: 6 g MTX + LCV + Vincristin

1. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	8900	6000	3500
Thrombozyten/mm^3	293000	197000	197000
Hämoglobin (g%)	9,7	9,0	7,4
BSG (mm n.W.)	110/143	-	-
Kreatinin (mg%)	0,5	-	0,8
Harnsäure (mg%)	4,8	-	-
Harnstoff-N (mg%)	12	-	8
SGOT (U/l)	20	-	-
SGPT (U/l)	17	-	-

2. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	7200	3900	3900
Thrombozyten/mm^3	237000	266000	266000
Hämoglobin (g%)	7,4	6,6	6,6
BSG (mm n.W.)	-	-	-
Kreatinin (mg%)	0,8	0,5	0,5
Harnsäure (mg%)	-	3,1	3,1
Harnstoff-N (mg%)	-	9	9
SGOT (U/l)	-	-	-
SGPT (U/l)	-	-	-

Tab. 32: Patientin P.T.

Der 1. MTX-Stoß wurde von der Patientin relativ gut vertragen. Nur traten, verbunden mit Appetitlosigkeit, in geringem Maße Übelkeit und Brechreiz auf.
Nach dem 2. Stoß kam es zu einer Knochenmarksdepression, die sich in einer Leukopenie und einer starken Anämie ausdrückte. Außerdem zeigte sich einige Tage nach der 2. Applikation ein massiver Haarausfall. Röntgenologisch ließ sich keine günstige Beeinflussung auf den Tumor feststellen.

Methotrexat wurde daraufhin wegen Ineffektivität abgesetzt. Statt dessen therapierte man mit Endoxan.
Eineinhalb Jahre nach Beendigung der Methotrexat-Behandlung lebt die Patientin bei relativem Wohlbefinden zu Hause.

14. L.B., 17 Jahre, männlich
Diagnose: Ewing-Sarkom im rechten Becken mit Metastasen in der rechten Scapula, im rechten Humerus und in der Schädelkalotte
Bisherige Krankheitsdauer: 1 3/4 Jahre
Bisherige Behandlung: Radiatio, Zytostatika (Rosen-Schema)
Zustand vor der MTX-Therapie: Durch die Zytostatikabehandlung war es zu einer Rückbildung des Tumors gekommen.
Der Patient befand sich in einem stark reduzierten Allgemeinzustand mit beginnender Kachexie. Die Beweglichkeit in beiden Hüftgelenken war stark eingeschränkt.
Therapie: 1. Stoß: 4,5 g MTX + LCV + Vincristin (Therapie-
2. Stoß: 4,5 g MTX + LCV + Vincristin schema IV)

1. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	8300	1900	1900
Thrombozyten/mm^3	497000	395000	321000
Hämoglobin (g%)	8,8	6,1	6,1
BSG (mm n.W.)	147/150	-	-
Kreatinin (mg%)	0,5	0,4	0,4
Harnsäure (mg%)	3,7	2,1	2,1
Harnstoff-N (mg%)	11	8	8
SGOT (U/l)	17	-	11
SGPT (U/l)	24	-	14

2. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	2000	3200	3200
Thrombozyten/mm^3	321000	385000	385000
Hämoglobin (g%)	8,9	7,2	7,2
BSG (mm n.W.)	-	-	-
Kreatinin (mg%)	0,5	0,5	0,5
Harnsäure (mg%)	4,3	3,5	3,5
Harnstoff-N (mg%)	12	10	10
SGOT (U/l)	11	-	-
SGPT (U/l)	14	-	-

Tab. 33: Patient L.B.

Unter der Methotrexat-Behandlung kam es zu neuen Weichteilmetastasen am Kopf. Die metastatischen Herde im linken Schläfenbein und in der Schädeldecke nahmen deutlich an Größe zu.
Nach dem 1. Stoß trat eine Myelosuppression mit Leukozytenwerten von 1900/mm^3 und einem Hämoglobin von 6,1 g% auf, die sich in der folgenden Zeit leicht besserte.
Aufgrund der Therapieresistenz sah man nach dem 2. Stoß von einer weiteren Methotrexat-Behandlung ab und wechselte auf eine Polychemotherapie über.
Der Patient verstarb 3 1/2 Monate nach Beendigung der Methotrexat-Therapie.

15. C.R., 21 Jahre, männlich
Diagnose: osteogenes Sarkom am linken Knie mit beidseitigen multiplen Lungenmetastasen.
Bisherige Krankheitsdauer: 13 Monate
Bisherige Behandlung: Oberschenkelamputation, Zytostatika (Adriblastin)
Zustand vor der MTX-Therapie: Unter Adriblastin war es zu einer zunehmenden Verschlechterung des Zustandes gekommen. Ferner trat eine ausgeprägte Alopezie auf.

Therapie: 1. Stoß: 5,8 g MTX + LCV + Vincristin (Therapie-
2. Stoß: 11,6 g MTX + LCV + Vincristin schema IV)
3. Stoß: 13,0 g MTX + LCV + Vincristin

1. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	4400	-	6100
Thrombozyten/mm^3	132000	-	88000
Hämoglobin (g%)	15,8	-	15,2
BSG (mm n.W.)	2/7	-	-
Kreatinin (mg%)	0,8	-	1,1
Harnsäure (mg%)	5,6	-	5,9
Harnstoff-N (mg%)	15	-	-
SGOT (U/l)	11	-	-
SGPT (U/l)	8	-	-

2. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	6100	5300	5300
Thrombozyten/mm^3	88000	208000	208000
Hämoglobin (g%)	15,2	13,4	13,4
BSG (mm n.W.)	-	-	-
Kreatinin (mg%)	1,1	0,8	0,8
Harnsäure (mg%)	5,9	5,4	5,4
Harnstoff-N (mg%)	-	-	-
SGOT (U/l)	-	-	-
SGPT (U/l)	-	-	-

3. Stoß			
	vorher	nachher	Extremwert
Leukozyten/mm^3	5300	5900	5900
Thrombozyten/mm^3	208000	143000	143000
Hämoglobin (g%)	13,4	-	-
BSG (mm n.W.)	-	-	16/33
Kreatinin (mg%)	0,8	1,0	1,0
Harnsäure (mg%)	5,4	5,8	5,8
Harnstoff-N (mg%)	-	15	15
SGOT (U/l)	-	-	-
SGPT (U/l)	-	-	-

Tab. 34: Patient C.R.

Unter den 3 Therapiestößen kam es zu keinerlei Nebenwirkungen. Röntgenologisch zeigte sich jedoch eine Größenzunahme der Lungenmetastasen.
Nach dem 3. MTX-Stoß wurde die Therapie vom Patienten abgebrochen.

8.6 Nebenwirkungen in der vorliegenden Studie

Bei den 15 ausgewerteten Kasuistiken von Malignom-Patienten ließen sich während der Behandlung folgende von der Norm abweichende Laborwerte feststellen:

Leukozyten: 2000 - 4000/mm^3: 4 Patienten
unter 2000/mm^3: 3 Patienten

In zwei Fällen, bei R.A. und P.T., bestand lediglich eine leichte Leukopenie von 3800 bzw. 3500/mm^3, die zu keinerlei Komplikationen führte und jeweils reversibel war. Zwei weitere Patienten, T.G. und K.E., zeigten einmalige Leukozytenwerte von 2200 bzw. 2900/mm^3, die sich ebenfalls nach kurzer Zeit erholten und in den Normbereich zurückkehrten.

Bei den beiden ersten Patienten der Studie, L.W. und H.M., die nach Therapieschema I behandelt worden waren, kam es einige Tage nach dem einzigen Stoß MTX - in einem Fall nach einer ausgeprägten Leuko- und Thrombozytose - praefinal zu einer Myelosuppression mit Leukozytenwerten von 600 bzw. 200/mm^3.
Patient L.B. zeigte nach dem ersten Stoß MTX eine Myelosuppression, in deren Verlauf es zu einem Leukozytenabfall von 8300/mm^3 auf 1900/mm^3 kam. Dieser Wert besserte sich jedoch nach dem zweiten Stoß.

Thrombozyten:	100000 - 150000/mm^3:	2 Patienten
	unter 100000/mm^3:	3 Patienten

Patient K.E. zeigte im Rahmen einer langdauernden MTX-Therapie einen einmaligen Thrombozytenwert von 140000/mm^3, der unter der weiteren Behandlung wieder anstieg. Bei den Patienten L.W. und H.M. sanken die Thrombozyten aufgrund ihrer Knochenmarksdepression auf 80000 bzw.40000/mm^3 praefinal.
Bei Patient C.R. kam es vorübergehend zu einem Thrombozytenabfall von 132000/mm^3 auf 88000/mm^3 nach dem ersten Stoß MTX. Mit 208000/mm^3 nach dem zweiten Stoß kehrten die Werte in den Normbereich zurück.
Patient B.H. zeigte nach seinem einzigen MTX-Stoß einen Thrombozytenwert von 140000/mm^3, der jedoch von 90000/mm^3 vor der Behandlung deutlich angestiegen war.

Hämoglobin:	Abfall um 2 - 3 g%:	4 Patienten
	Abfall um 3 - 4 g%:	6 Patienten

Diese Zahlenangaben lassen sich aus mehreren Gründen schwer beurteilen:

- Sie beziehen sich auf den gesamten Zeitraum der Behandlung, der bei den einzelnen Patienten unterschiedlich lange war.
- Bei einem Teil der Patienten muß die Progredienz des Tumorwachstums als Mitursache für die gesunkenen Hämoglobinwerte angesehen werden.

- Die Laborwerte waren nicht immer protokollgemäß erhoben worden, so daß exakte zeitliche Angaben über die einzelnen Werte vor und nach jedem Stoß nicht immer zur Verfügung standen.

Bei 2 Patienten, B.O. und C.R., kam es während der gesamten Behandlung zu einem leichten Hämoglobin-Abfall, der keinerlei Auswirkungen auf den Allgemeinzustand hatte und teilweise reversibel war.
Im Rahmen seiner Myelosuppression sank das Hämoglobin bei H.M. rapide von 9,0 auf 6,8 g% ab.
Herr S.H. entwickelte in seiner sich über 4 Zyklen erstreckenden Behandlung eine zunehmende Anämie, in deren Verlauf das Hämoglobin von 14,0 auf 10,9 g% absank.
Bei Frau R.A. kam es während ihrer ersten drei Therapie-Zyklen zu einem Hämoglobin-Abfall von 15,2 auf 12,0 g%. Nach dem vierten Stoß stieg der Wert jedoch wieder auf 13,7 g% an.
Patient W.H. entwickelte nach dem ersten Stoß eine akute Anämie mit einem Hämoglobinsturz von 14,1 auf 10,4 g%. Nach dem zweiten Zyklus wurde die Behandlung abgesetzt. Bei Herrn K.E. sank im Rahmen von 3 Zyklen das Hämoglobin von 15,8 auf 12,6 g% und stieg im weiteren Behandlungsverlauf wieder auf 13,7 g% an.
Herr H.H. zeigte während des Therapieverlaufes von 2 MTX-Stößen eine konstante Verschlechterung seiner Hämoglobin-Werte, die von 15,7 g% vor dem 1. auf 12,2 g% nach dem 2. Stoß absanken.
Bei Frau P.T. verschlechterte sich ihre bereits bestehende Anämie von 9,7 g% Hämoglobin auf Werte von 6,6 g% nach dem zweiten und letzten Therapiestoß.
Herr L.B. wies nach jedem der beiden MTX-Stöße einen Hämoglobin-Abfall von 8,8 auf 6,1 g% bzw. von 8,9 auf 7,2 g% auf. Nach diesen beiden Zyklen wurde die Behandlung abgesetzt.

Kreatinin:	1,5 - 2,0 mg%:	2 Patienten
	über 2,0 mg%:	2 Patienten

Patient K.E. hatte vorübergehend ein leicht erhöhtes Kreatinin von 1,5 mg%.
Herr S.P. wies nach einem einzigen Stoß MTX einen Kreatininspiegel

von 1,9 mg% auf. Aufgrund des Therapieabbruches konnten die Werte nicht weiter verfolgt werden.
Bei Patient L.W. zeigte sich nach einem einzigen Stoß MTX ein Kreatininanstieg von 1,0 mg% auf 2,2 mg%. Wegen rapider Befundverschlechterung wurde die Therapie abgebrochen. Bei Herrn T.G. kam es nach dem ersten MTX-Stoß zu einem erhöhten Kreatininspiegel von 2,7 mg%, der jedoch nach dem zweiten Stoß auf 0,9 mg% absank.

Harnsäure: über 7 mg%: 1 Patient

Patient L.W. zeigte im Rahmen einer allgemeinen Verschlechterung unter der Therapie einen erhöhten Harnsäurespiegel, der von 4,9 mg% vor seinem einzigen Stoß auf 7,5 mg% anstieg.

SGOT/SGPT: über 25 U/l: 3 Patienten

Patient K.E. wies nach seinem 2. Therapiestoß einen einmaligen SGOT-Wert von 93 U/l auf, der sich anschließend wieder normalisierte. Die SGPT verzeichnete nach dem 2. und 4. Stoß Methotrexat einen leichten Anstieg von 32 bzw. 26 U/l. Die Werte normalisierten sich während der weiteren Behandlung.
Patient B.O. zeigte bei einem Maximalwert der SGOT von 21 U/l einen erhöhten SGPT-Spiegel von 39 U/l vor dem 2. Therapiestoß, der nach dem 3. Stoß auf 29 U/l zurückging.
Steile Transaminasenanstiege wies Frau R.A. während ihrer ersten beiden Therapiestöße auf. Die SGOT erhöhte sich auf 85 bzw. 92 U/l, die SGPT stieg auf 380 bzw. 205 U/l an. Unter der weiteren Behandlung, bei der die Methotrexat-Dosis reduziert wurde, normalisierten sich die Werte völlig.

Gamma-GT: über 28 U/l: 1 Patient

Patient K.E. zeigte stark erhöhte Gamma-GT-Werte von 266 U/l nach dem 2. Stoß Methotrexat, 90 U/l nach dem 3. Stoß und 147 U/l nach dem 4. Stoß. Vor dem 6. und letzten Stoß war der Wert mit 161 U/l noch stark erhöht.

Als weitere klinische Nebenwirkungen wurden beobachtet:

Übelkeit:	3 Patienten
Erbrechen:	1 Patient
Stomatitis:	7 Patienten
Haarausfall:	2 Patienten
Lungenödem:	1 Patient

Art und Häufigkeit der einzelnen Toxizitätszeichen in den jeweiligen Gruppen ist in Tabelle 35 zusammengefaßt:

	Therapieschema				
Gesamtanzahl der Patienten: 15	I 2	II 3	III 6	IV 4	Patienten
Toxizitätszeichen:					
Leukozyten (unter 2000/mm^3)	2	0	0	1	Patienten
Thrombozyten (unter 100000/mm^3)	2	0	0	1	Patienten
Hämoglobinabfall (um 2-4 g%)	1	1	4	4	Patienten
Kreatininanstieg (über 2 mg%)	1	1	0	0	Patienten
Harnsäureanstieg (über 7 mg%)	1	0	0	0	Patienten
SGOT/SGPT-Anstieg (über 25 U/l)	0	1	2	0	Patienten
Gamma-GT-Anstieg (über 28 U/l)	0	0	1	0	Patienten
Übelkeit	0	0	1	2	Patienten
Erbrechen	0	0	1	0	Patienten
Stomatitis	2	3	2	0	Patienten
Haarausfall	0	0	0	2	Patienten
Lungenödem	0	1	0	0	Patienten

Tab. 35: Art und Häufigkeit von Toxzititätszeichen bei den in dieser Studie behandelten Patienten

Nachdem die Therapie-bedingten Toxizitätszeichen bei den ersten Patienten eine Änderung des Therapieschemas notwendig machten, indem Leucovorin früher eingesetzt wurde, traten Nebenwirkungen in den überwiegenden Fällen in leichterer Form auf und waren meistens reversibel.
Bei einem Patienten, der nach Therapieschema II behandelt worden war, trat innerhalb von Stunden nach der 1. Methotrexat-Applikation ein Lungenödem auf, an dem der Patient 2 Tage später verstarb. Aufgrund seines bereits vor der Therapie als infaust zu bezeichnenden Zustandes läßt sich über eine Beteiligung des Methotrexat am Tode des Patienten keine eindeutige Aussage machen.
Zu den aufgetretenen Stomatitiden kam es jeweils bei Patienten mit stark reduziertem Allgemeinzustand bzw. praefinal.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Nebenwirkungen bei der hochdosierten Methotrexat-Therapie als relativ gering und tolerabel anzusehen sind, sofern Leucovorin frühzeitig als Antidot eingesetzt wird.

8.7 Therapeutischer Effekt

Bei der hochdosierten Methotrexat-Therapie wurden günstige Tumorwirkungen fast ausschließlich bei Patienten beobachtet, die zusätzlich mit Heparin alleine oder in Kombination mit Arwin behandelt worden waren:

Ein Patient mit einem kleinzelligen Bronchialkarzinom erhielt während 6 Therapiestößen 79,2 g Methotrexat. Unter der 2. MTX-Infusion kam es zu einer kompletten Remission einer Weichteilmetastase, die unter Leucovorin-Applikation jedoch erneut erschien.
Nach den ersten 4 MTX-Stößen zeigten sowohl die Lymphknotenmetastasen als auch der Primärtumor eine Regredienz (weniger als 50 %). Während eines behandlungsfreien Intervalles vor dem 5. Therapiestoß trat eine neue Lymphknotenmetastase auf, die sich 2 weiteren MTX-Stößen gegenüber als resistent erwies und einen Therapiewechsel erforderlich machte.

Bei 3 weiteren Patienten konnte vorübergehend keine Tumorprogression verzeichnet werden.

Eine Patientin mit einem metastasierenden Schilddrüsenkarzinom bestätigte die Abnahme eines heftigen Hustenreizes.

Insgesamt gaben 3 Patienten an, unter der Infusion mit Methotrexat schmerzfrei geworden zu sein.

Zusammengefaßt läßt sich folgende Tabelle 36 aufstellen:

Positive Wirkung des Methotrexat	Anzahl der Patienten	Therapieschema
komplette Remission einer Weichteilmetastase	1	III
Regredienz von Lymphknotenmetastasen	1	III
Stillstand des Tumorwachstums	3	III III IV
Abnahme eines heftigen Hustenreizes	1	III
Schmerzfreiheit	3	III III III

Tab. 36: Positive Wirkung des Methotrexat bei den in dieser Studie behandelten Patienten

Bei keinem zytostatisch vorbehandelten Patienten wurde eine objektive Regression oder Remission gesehen.

Besserungen zeigten sich ausschließlich bei Patienten, die zusätzlich Heparin oder Heparin in Kombination mit Arwin erhalten hatten.

Bezüglich dieser Beobachtungen zeigen sich Übereinstimmungen mit den Resultaten der publizierten Studien von ELIAS (43), DAVIS

(44) u.a. In ihren Arbeiten befürworten sie die Kombination von Chemotherapeutika und Antikoagulantien, da auf diese Weise eine Fibrinummantelung des Tumors aufgelöst oder bereits verhindert wird, und den Zytostatika dadurch bessere Vorbedingungen geschaffen werden, die Tumorzellen zu erreichen und zu vernichten.

9. DISKUSSION

Der in dieser Studie verwendete Folsäureantagonist Methotrexat wird sowohl als Monotherapie als auch in der Kombinationsbehandlung bei Leukämien und verschiedenen soliden Tumoren angewendet.

Bei der alleinigen Behandlung mit Methotrexat ließen sich in den meisten Fällen keine befriedigenden Ergebnisse erzielen, da bei einer Steigerung der Dosis und damit der Wirksamkeit des Medikamentes nicht tolerable Toxizitätszeichen wie Stomatitiden, Myelosuppression, Leber- und Nierenschäden auftraten.

VINCENT et al. (46) führten zwischen 1964 und 1968 eine teil-randomisierte Studie mit 195 Patienten mit Bronchialkarzinomen durch. Die Patienten wurden in 10 Gruppen mit ansteigender MTX-Dosis zwischen 0,2 und 10 mg/kg Körpergewicht behandelt. Bei 71 % der Patienten in der Gesamtstudie mußte die Dosis wegen schwerwiegender Nebenwirkungen reduziert, bzw. die Behandlung abgesetzt werden. Bei den Gruppen der Patienten, die über 0,4 mg/kg Körpergewicht MTX erhalten hatten, war dies in über 80 % der Fall. Bei Patientengruppen, die 5 und 10 mg/kg MTX in dreiwöchigen Abständen erhalten hatten, zeigten sich die meisten toxisch-bedingten Todesfälle. Die größte Effektivität zeigte sich bei Patienten, die 0,4 mg/kg Körpergewicht MTX 4 mal pro Woche in 3-Wochen-Zyklen erhalten hatten.
Aus dieser Studie zog VINCENT den Schluß, daß kleinere, häufigere Dosen MTX effektiver wirken als größere Dosen in größeren Zeitabständen.

MATHÉ et al. (36) berichteten ebenfalls von einer Überlegenheit kleinerer Einzeldosen über jeweils einmalige hohe Dosen von MTX bei der Leukämie.
In einer Studie mit 50 Patienten erkannten sie jedoch eine weitere Wirkungssteigerung, als sie die Einzeldosen von MTX auf supraletale Werte (hier 75 mg/qm KO) erhöhten und die Letalität am nächsten Tag mit Folsäure abfingen. Es kam zu keinen nennenswerten Toxizitätserscheinungen.

In der hier vorliegenden Studie wurde ebenfalls Folsäure als Antidot des Methotrexat bei allerdings wesentlich höheren Methotrexat-Dosen (100 mg/kg Körpergewicht) eingesetzt. Hierbei läßt sich aufzeigen, daß die Toxizität von MTX nicht mit der Höhe der angesetzten Dosis, sondern allein mit der Länge der Wirkungszeit korreliert.
Die anfangs massiv aufgetretenen toxischen Nebenwirkungen konnten weitgehend vermieden werden, wenn Leucovorin frühzeitiger als Antidot eingesetzt und über einen längeren Zeitraum verabreicht wurde. Diese Beobachtung läßt sich mit den Resultaten verschiedener Autoren in Einklang bringen (30, 31, 32).

GOLDIE (32) behandelte in seiner Studie 8 Patienten mit MTX-Dosen zwischen 400 und 20000 mg und stellte unabhängig von der Gesamtdosis einen starken Anstieg von Leber-, Knochenmarks- und Darmtoxizität fest, wenn die Infusionszeit länger als 30 Stunden dauerte. Bei Infusionszeiten von 12 - 16 Stunden zeigten sich keine schwerwiegenden Nebenwirkungen.
DJERASSI et al. (37) behandelten 9 Patienten mit MTX mit Infusionszeiten über 18 Stunden und anschließender Leucovorin-Gabe und berichteten über keinerlei schädliche Nebenwirkungen.

Im Gegensatz zu diesen Untersuchungen zeigten sich in der vorliegenden Studie bei einer Infusionsdauer von 16 Stunden mit anschließender Leucovorin-Gabe gravierende Nebenwirkungen in Form einer schweren Myelosuppression, die einen letalen Ausgang durchaus mitverursacht haben kann.
Erst eine Verkürzung der MTX-Wirkungszeit auf 6 Stunden senkte die Rate von toxischen Nebenwirkungen.
Die Ursache für diese Diskrepanz mag zum Teil in dem hohen Alter (82 und 70 Jahre) der beiden Patienten aus der ersten Gruppe und dem weit fortgeschrittenen Krankheitsstadium mit stark abgeschwächter Resistenzlage liegen. Trotz der geringen Patientenzahl in dieser Studie ist zu erkennen, daß bzgl. der Nebenwirkungen wie auch des therapeutischen Effektes die Gruppe, die vorher Antikoagulantien erhalten hatte, die besten Ergebnisse zeigte.

Diese Erfahrungen bestätigen verschiedene Wissenschaftler wie CLIFFTON und AGOSTINO (40), KUDRJASHOV (41), ELIAS (43) u.a. Die Kombination von Chemotherapeutika und Antikoagulantien wie Heparin und Arwin kann als günstig erachtet werden, weil sie den Fibrinschutz des Tumors aufzulösen vermögen. Dieses Phänomen ermöglicht den Zytostatika ein besseres Angreifen der Krebszellen.

Bei der Beurteilung dieser Studie darf nicht außer acht gelassen werden, daß sich fast alle Patienten im Stadium der Dissemination ihrer Erkrankung befunden haben.
Die meisten von ihnen waren bereits erfolglos vorbehandelt, ehe sie sich dieser Therapie unterzogen.
In Anbetracht des Alters der Patienten, die auf die Behandlung mit starken Nebenwirkungen reagiert haben, stellt sich die Frage, ob Methotrexat in dieser Behandlungsart nicht mit mehr Erfolg bei jüngeren Patienten einzusetzen ist, die

a) noch nicht vorbehandelt sind und
b) größere Widerstandskräfte gegenüber dieser aggressiven Therapie haben.

FARBER (26) beobachtete bereits 1948 erstaunliche Erfolge bei Kindern mit akuter Leukämie.
DJERASSI (47) berichtete 1968 von 8 Kindern mit Lymphosarkomen und 5 Kindern mit Retothelsarkomen, die mit Methotrexat in Dosen von 5 mg/kg bis 100 mg/kg Körpergewicht unter Leucovorinschutz behandelt worden waren. 7 Kinder aus der ersten und 3 aus der zweiten Gruppe zeigten eine vollständige Auflösung des lokalen Tumors.

Über die erfolgreiche Anwendung des Methotrexat bei fortgeschritteneren Krankheitsbildern schrieb DJERASSI (30), daß mit dem Stadium der Erkrankung und der Größe des Tumors die Versagerquote ansteigt. Er stellte fest, daß die Toxizität des Zytostatikums größer sei bei der Induktion als bei der Aufrechterhaltung einer Remission.
Aus diesem Grunde schlug er die Anwendung von Methotrexat als Adjuvans-Therapie bei chirurgischer und strahlentherapeutischer Behandlung von potentiell kurablen Patienten vor. Diese zuletzt zi-

tierten Erkenntnisse werfen die Frage auf, ob die vorliegende Untersuchung nicht am falschen Objekt durchgeführt wurde.

10. ZUSAMMENFASSUNG UND SCHLUSSBETRACHTUNG

Die vorliegende Phase I/II Studie hatte es sich zur Aufgabe gemacht, die Praktikabilität, Toxizität und die Wirksamkeit von hochdosiertem Methotrexat mit der Citrovorum-Faktor - Rescue, mit Heparin oder der Kombination Heparin-Arwin beim inoperablen Bronchialkarzinom und anderen soliden Tumoren zu untersuchen.
Es wurde primär die Frage gestellt, ob und bei welcher Dosis ein Therapieeffekt des Methotrexat festgestellt werden kann. Aufgrund massiver Methotrexat-induzierter Nebenwirkungen konnte die als Phase II angelegte Studie nach Therapieänderung nur noch als Phase I Studie weitergeführt werden.
Fortan ging sie vor allem der Frage nach der Vermeidung toxischer Effekte nach.

Bei der Anwendung eines Therapieschemas, das

a) hochdosiertes Methotrexat,
b) eine frühzeitig einsetzende und langdauernde Citrovorum-Faktor - Rescue und
c) Heparin oder Heparin kombiniert mit Arwin

enthielt, ließen sich die Nebenwirkungen gering halten. Als therapeutischer Erfolg konnten eine Teilremission und bei einigen Patienten eine Besserung des Allgemeinbefindens erreicht werden.

Vollremissionen wurden nicht erzielt.
Die in dieser Studie an nur einer kleinen, aber für eine Phase I/II Studie ausreichenden Patientenzahl untersuchte Therapieform leistet mit ihren Ergebnissen

a) der relativ guten Verträglichkeit und
b) der Verbesserung der Lebensqualität in einigen Fällen

einen kleinen Beitrag zur Verbesserung der palliativen internistischen Tumortherapie und soll zu einer Weiterführung der Untersuchungen anregen.

Entsprechend der eingangs dargestellten Richtlinien für eine klinisch therapeutische Forschung wäre eine prospektiv randomisierte Studie anzustreben, bei der folgende Punkte berücksichtigt werden sollten:

- eine möglichst große Patientenzahl,
- Stratifikation der Patienten bzgl. Tumorart, Stadium und vorheriger Behandlung,
- eine ausreichend lange Therapiedauer und
- permanente Kontrollen von Labordaten und sonstigen Variablen.

Es ist zu hoffen, daß es durch weitere Forschungen auf dem Gebiet der internistischen Onkologie gelingen wird, dem Bronchialkarzinom als einem der bösartigsten und häufigsten Malignome erfolgreich zu begegnen.

11. LITERATURVERZEICHNIS

1) TAGNON, H.J.: Introduction.
Aus: The Design of Clinical Trials in Cancer Therapy.
E. by Maurice Staquet.
Editions Scientifiques Européennes-Brussels, 1972.

2) DE VITA, V.T., YOUNG, R.C., CANELLOS, G.P.: Combination versus Single Agent Chemotherapy: A Review of the Basis for Selection of Drug Treatment of Cancer.
Cancer 35, 98 - 110, 1975.

3) CAVALLI, F., BRUNNER, K.W.: Neue Substanzen in der onkologischen Therapie.
DMW 27, 1087, 1978.

4) CARTER, S.K.: Study design principles for the clinical evaluation of new drugs as developed by the chemotherapy programme of the National Cancer Institute.
Aus: The Design of Clinical Trials in Cancer Therapy.
E. by Maurice Staquet.
Editions Scientifiques Européennes - Brussels, 1972.

5) GROSS, R., SCHÖLMERICH, P.: Lehrbuch der Inneren Medizin.
Schattauer-Verlag, Stuttgart, 5. Aufl., 1977.

6) DOLD, U.W., SACK, H.: Praktische Tumortherapie.
Thieme-Verlag, Stuttgart (1976).

7) HÖRZELER, D.: Das Bronchialkarzinom aus der Sicht des Bronchologen.
Verlag Hans Huber, Bern-Stuttgart-Wien (1972).

8) BÜCHNER, F.: Spezielle Pathologie.
Verlag Urban & Schwarzenberg, München-Berlin (1955).

9) HOLOYE, P.Y.: Chemotherapy of bronchogenic small cell carcinoma.
In: Cancer Chemotherapy - Fundamental Concepts and Recent Advances.
Papers presented at the 19th Annual Clinical conference on Cancer, Houston, Texas, 1974 (Year Book Medical Publ.: Chicago 1975), 215.

10) MAASSEN, W.: Operabilitätskriterien beim Bronchialkarzinom.
Klinikarzt 5, 4 (1976).

11) DITTRICH, H.: Die Chirurgie des Bronchialkarzinoms.
Klinikarzt 5, 4 (1976).

12) GATTIKER, H.H.: Beitrag zum Thema Bronchuskarzinom

13) ROSWIT, B., PATNO, M.E., RAPP, R., VEINBERG, S.A., FEDER, B., STUHLBARG, J., REID, C.B.: The Survival of Patients with Inoperable Lung Cancer: A Large-Scale Randomized Study of Radiation Therapy versus Placebo.
Radiology 90, 688 (1968)

14) BOYD, D.P., SOUNDERS, C.R., SMEDAL, M.I., O'HOLLAREN, J.D., TRUMP, J.G.: Surgery and Supervoltage Therapy in the Treatment of Carcinoma of the Lung.
J.A.M.A. 179, 253-256, Jan. 27. (1962)

15) HUSTU, H.O., NICKSON, J.J.: Carcinoma of Lung: Results of Radiological Treatment.
Am.J.Roentgenol. 91, 95-104, Jan. 1964

16) BRUCE, W.R., ASH, C.L.: Survival of Patients Treated for Cancer of the Breast, Cervix, Lung and Upper Respiratory Tract at the Ontario Cancer Institute (Toronto) from 1930 to 1957.
Radiology 81, 861-869 Nov. 1963.

17) KRANT, M.J. et al.: Comparative Trial of Chemotherapy and Radiotherapy in Patients with Non-Resectable Cancer of the Lung.
Am.J.Med. 35, 363-373, Sept. 1963.

18) BARRETT, R.J. et al.: Primary Carcinoma of the Lung. Experience with 1312 Patients.
J. Thoracic & Cardiovasc. Surgery 46, 292-297, Sept. 1963.

19) HOLSTI, L.B., VUORINEN, P.: Radiation Reaction in Lung after continuous and Split-Course Megavoltage Radiotherapy of Bronchial Carcinoma.
Aus: Holt, Whitehouse, Latourette, Year Book of Radiology 1969, S. 307-308.

20) HAMBSCH, K., KLUGMANN, H.-J.: Klinische Onkologie.
Fischer-Verlag, Stuttgart, 1971.

21) HIGGINS, G.: The Use of Chemotherapy as an Adjuvant to Surgery for Bronchogenic Carcinoma.
Cancer 30, 1383 (1972).

22) WASSERMANN, Th.H., COMIS, R.L., GOLDSMITH, M., HANDELSMAN, H., PENTA, J.S., SLAVIC, M., SOPER, W.T., CARTER, St. K.: Tabular Analysis of the Clinical Chemotherapy of Solid Tumors.
Cancer Chemother. Rep. Part. 36, 399 (1975).

23) REYNOLDS, R.D., O'DOLL, S.: Combination Modality Therapy in Lung Cancer.
Cancer 42, 385-389 (1978).

24) DURRANT, K.R., BERRY, R.J., ELLIS, F., RIDEHALGH, F.R., BLACK, J.M., HAMILTON, W.S.: Comparison of Treatment Policies in Inoperable Bronchial Carcinoma.
Lancet Vol. 1, 715 (1971).

25) BRUNNER, K.W., VERAGUTH, P., OBRECHT, P., HÖNIG, R., MARTZ, G., HORST, W.: Radio- or Chemotherapy or Combined Treatment in Inoperable Loco - Regional Lung Cancer.
University of Bern, CH 3010 Bern and Swiss Cooperative Group, CH 1205 Geneva ASCO Abstracts, C-436, 415 (1978).

26) FARBER et al.: Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonists.
4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin).
New Engl. J. Med. 238, 787-793 (1948).

27) Methotrexat Lederle Folsäureantagonist Zytostatikum aus der Reihe der Antimetaboliten
mit Antidot LEUCOVORIN
Aktive Form der Folsäure
Ausgabe März 1975, Cyanamid.

28) WERKHEISER, W.C.: The Biochemical, Cellular and Pharmacological Action and Effects of the Folic Acid Antagonists.
Cancer Res. 23, 1277 (1963).

29) SEEBER, S.: Chemotherapie der Sarkome.
in: Adriamycin, 2. Band. Solide Tumoren, Hämoblastosen, Herausgegeben von Fetzer, J., Füllenbach, D., Gabel, H. Freiburg, 1978.

30) DJERASSI, I.: High-Dose Methotrexate (NSC - 740) and Citrovorum Factor (NSC - 3590) Rescue. Background and Rationale. Cancer Chemotherapy Reports, Part 3 Vol. 6, No. 1, July 1975.

31) PITMAN, S.W., PARKER, L.M., TATTERSALL, M.H., JAFFEE, N., FREI, E.: Clinical Trial of High-Dose Methotrexate (NSC - 740) with Citrovorum Factor (NSC - 3590) - Toxicologic and Therapeutic Observations. Cancer Chemotherapy Reports, Part 3, Vol. 6, No. 1, 1975.

32) GOLDIE, H.J., PRICE, L.A., HARRAP, K.R.: Methotrexat-Toxizität in ihrer Beziehung zu Dosis, Anwendungsdauer, Ausscheidung und zum Plasmaspiegel. Cancer Vol. 8, pp. 409-414 (1972).

33) JAFFÉE, N., FREI, E., TRAGGIS, D., CASSADY, J.R., WATTS, H., FILLER, R.M.: High-Dose Methotrexate with Citrovorum Factor in Osteogenic Sarcoma- Progress Report II Cancer Treat. Rep. 61, 675-679 (1977)

34) LASCARI, A.D., STRANO, A.J., JOHNSON, W.W., COLLINS, J.G.P.: Methotrexate-Induced Sudden Fatal Pulmonary Reaction. Cancer 40, 1393-1397 (1977).

35) RAWBONE, R.G., SHAW, M.T., JACKSON, J.G., BAGSHAWE, K.D.: Complication of Methotrexate - maintained Remission on Lymphoblastic Leukaemia. Br.Med.J. 4, 467-468 (1971).

36) MATHÉ, G. et al.: Die Kombination aus Methotrexat und Folsäure als neue Behandlungsart der akuten Leukämie und solider Tumoren. Vortrag: Deutscher Krebskongress, Berlin, 10.-12. Okt. 1968.

37) DJERASSI, I., ROMINGER, C.J., KIM, J., TURCHI, J., MEYER, E.: Methotrexate-Citrovorum in Patients with Lung Cancer. Proc. Am. Assoc. Cancer Res. 11, 21 (1970).

38) HIRAMOTO, R., BERNECKY, J., JURANDOWSKY, J., PRESSMANN, D.: Fibrin in Human Tumors. Cancer Research 20, 592-593 (1960)

39) DE WYS, W.D., KWAAN, H.C., BATHINA,S.: Effect of Defibrination on Tumor Growth and Response to Chemotherapy. Cancer Research 36, 3584-3587, Oct. 1976.

40) CLIFFTON, E.E., AGOSTINO, D.: Cancer Cells in the Blood in simulated Colon Cancer, resectable and unresectable Effect of Fibrinolysin and Heparin on Growth Potential. Surgery 50, 395-401 (1961).

41) KUDRASHOV, B.A., KALISHEVSKAYA, T.M., KOLOMINA, S.M.: Blood Anticoagulating System and Malignat Tumors. Nature 222, 548-550 (1969).

42) AMUNDSEN, M.A., SPITTELL, J.A., THOMPSEN, J.H., OWEN, C.A.: Hypercoagulability Associated with Malignant Disease and with the Postoperative State. Annals of Internal Medicine, Vol. 58, No. 4, April 1963.

43) ELIAS, G.E., SHUKLA, S.K., MINK, I.B.: Heparin and Chemotherapy in the Management of Inoperable Lung Carcinoma. Cancer 36, 129-136 (1975).

44) DAVIS, R.B., ANATHASIOS, T., KENNEDY, B.J.: Comparative studies of blood coagulation and platelet aggregation in patients with cancer and nonmalignant diseases. Annals of Internal Medicine 71, 67-80 (1969).

45) KNOLL: Arwin: Mittelschwere und schwere chronische periphere arterielle Durchblutungsstörungen. Knoll AG, 6700 Ludwigshafen, Jan. 1977.

46) VINCENT, R.G., PICKREN, J.W., FERGEN, T.B., TAKITA, H.: Evaluation of Methotrexate in the Treatment of Bronchogenic Carcinoma. Cancer 36, 873-880 (1975).

47) DJERASSI, I., ROYER, G., TREAT, C., CARIM, H.: Hohe Methotrexat-Dosen lösen Lymphome bei Kindern ganz auf. Medical Tribune Nr. 37, Sept. 1968.

DANKSAGUNG

Herrn Professor Dr. H.J. DENGLER danke ich für die Überlassung des Themas.

Herrn Dr. H.J. ILLIGER danke ich für die freundliche Unterstützung bei der Erstellung der Arbeit.

LEBENSLAUF

Am 21.6.1953 wurde ich, Ute Jäger, in Daaden, Kreis Altenkirchen, geboren. Meine Mutter, Anneliese Jäger, geb. Demmer, war damals Lehrerin und mein Vater Ernst Jäger ist heute noch als Lehrer tätig.

Meine Kindheit verlebte ich in Linz am Rhein, wo ich von April 1960 bis April 1964 die dortige Volksschule besuchte. Danach wechselte ich auf das Gymnasium in Linz über, an dem ich 1972 das Abitur ablegte.

Im Oktober 1972 immatrikulierte ich mich an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn in den Fächern Germanistik und evangelischer Theologie.

Im April 1973 begann ich in Bonn das Medizinstudium. In den Semesterferien famulierte ich in mehreren Krankenhäusern im In- und Ausland.

Im August 1975 legte ich die Ärtzliche Vorprüfung ab. Im August 1976 bestand ich den ersten Abschnitt und im August 1978 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung. Während des Praktischen Jahres arbeitete ich im Evangelischen Krankenhaus in Bonn-Bad Godesberg und in der Universitätsklinik für Neurochirurgie.

Im November 1979 bestand ich den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung und erhielt am 27. November 1979 die Approbation.